Le livre de l'interne

Loïc Guillevin

Médecine interne

2e édition

www.livremedecine.com

Médecine Sciences Publications

Lavoisier

LE LIVRE DE L'INTERNE

MÉDECINE INTERNE

Dans la collection « Le livre de l'interne »

Rhumatologie, par D. Bontoux
Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles, par S. Belaïch et B. Crickx
Hématologie, par B. Varet
Neurologie, par C. Tranchant et J.-P. Azulay
Endocrinologie et maladies métaboliques, par J. Lubetzki, Ph. Chanson et P.-J. Guillausseau
Pneumologie, par B. Maitre, S. Salmeron et D. Valeyre
Pathologie infectieuse, par P. Yeni
ORL, par P. Bonfils, O. Laccourreye et V. Couloigner
Les urgences, par P. Hausfater
Réanimation, par A. Bouglé, J. Duranteau et J.-P. Mira
Anesthésiologie, par N. Lembert, A. Salengro et F. Bonnet
Médecine de la douleur et médecine palliative, par S. Rostaing-Rigattieri et F. Bonnet
Orthopédie, par R. Nizard
Traumatologie, par R. Nizard
Psychiatrie, par J.-P. Olié, Th. Gallarda et E. Duaux
Gériatrie, par F. Puisieux
Pédiatrie, par B. Chevallier, J.-B. Armengaud et E. Mahé
Obstétrique, par H. Hohlfeld et F. Marty

Dans d'autres collections

Traité des maladies et syndromes systémiques, par L. Guillevin, O. Meyer et J. Sibilia
Atteintes uro-néphrologiques au cours des maladies systémiques, par C. Bagnis, P. Cacoub, G. Deray et J.-C. Piette
Œil et maladies systémiques, par P. Sève et L. Kodjikian

Principes de médecine interne Harrison, par D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson et J. Loscalzo
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-Ch. Piette
La petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et C. Caulin
Le Flammarion médical, par M. Leporrier
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques et des médicaments, par G.S. Hill
L'anglais médical : *spoken and written medical english*, par C. Coudé et X.-F. Coudé

LE LIVRE DE L'INTERNE

Loïc GUILLEVIN

MÉDECINE INTERNE

2e édition

Médecine Sciences
Publications

www.editions.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux
Édition : Béatrice Brottier
Secrétariat d'édition : Caroline Chevalier
Couverture : Isabelle Godenèche
Fabrication : Estelle Perez

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq
Impression et brochage : L.E.G.O. SpA, Lavis (Italie)

ISBN : 978-2-257-20503-2

Liste des collaborateurs

Aïssou Linda, Chef de clinique-Assistant, service de Cardiologie, hôpital Avicenne, Bobigny.

Alexandre Jérôme, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Oncologie médicale, Hôtel Dieu, Paris.

Allenbach Yves, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

André Marc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.

Andrès Emmanuel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Apoil Marion, Chef de clinique-Assistant, service de Neurologie, CHU, Caen.

Arlet Jean-Benoît, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

Belenfant Xavier, Praticien hospitalier, service de Néphrologie, Centre hospitalier intercommunal, Montreuil.

Belmatoug Nadia, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Beaujon, Clichy.

Benveniste Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Pitité-Salpêtrière, Paris.

Bérezné Alice, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

Bertherat Jérôme, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, hôpital Cochin, Paris.

Bienvenu Boris, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Caen.

Bouchaud Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service des Maladies infectieuses et tropicales, hôpital Avicenne, Bobigny.

Bouglé Adrien, Chef de clinique-Assistant, service de Réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris.

Bouillet Laurence, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Grenoble.

Bouldouyre Marie-Anne, Praticien hospitalier, service des Maladies infectieuses, hôpital Cochin, Paris.

Boysson Hubert de, Interne des Hôpitaux, service de Médecine interne, CHU, Caen.

Brauner Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Radiologie, hôpital Avicenne, Bobigny.

BRICOU Olivier, Praticien hospitalier, Centre médico-psycho-pédagogique, Bagnolet.
BUFFET Camille, Praticien attaché, service d'Endocrinologie et Métabolisme, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
BUSSONE Guillaume, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
CACOUB Patrice, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
CALVET David, Praticien hospitalier, service de Neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.
CARETTE Claire, Praticien hospitalier, service de Nutrition, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.
CARIOU Alain, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris.
CAZABAT Laure, Praticien hospitalo-universitaire, service d'Endocrinologie, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.
CHANDESRIS Marie-Olivia, Praticien hospitalier, service d'Hématologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.
CHARLIER Caroline, Praticien hospitalo-universitaire, service des Maladies infectieuses, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.
CHRISTOFOROV Boyan, Professeur des Universités honoraire, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin.
COHEN Pascal, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
COPPO Paul, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service des Maladies du sang et de Thérapie cellulaire, hôpital Saint-Antoine, Paris.
COSTEDOAT-CHALUMEAU Nathalie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
CRESTANI Bruno, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris.
CZERNICHOW Sébastien, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Nutrition, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.
DAMAJ Gandhi, Praticien hospitalier, service d'Hématologie clinique, CHU, Amiens.
DAVIAUD Fabrice, Chef de clinique-Assistant, service de Réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris.
DELLUC Aurélien, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Brest.
DEYBACH Jean-Charles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U773, centre français des Porphyries, hôpital Louis-Mourier, Colombes.
DJOUDI Rachid, Directeur médical adjoint, Établissement français du sang.
DUBOIS-LAFORGUE Danièle, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Diabétologie, hôpital Cochin, Paris.
DUNOGUÉ Bertrand, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
EBBO Mikael, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital de la Conception, Marseille.
FAIN Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Jean-Verdier, Bondy.
FAKHOURI Fadi, Praticien hospitalier, service de Néphrologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

FIOR Renato, Praticien hospitalier, service de Médecine interne et Immunologie clinique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

FLAUJAC Claire, Praticien hospitalier, service d'Hématologie biologique, hôpital Cochin, Paris.

FRÉMEAUX-BACCHI Véronique, Praticien hospitalier, service d'Immunologie clinique, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

GÉNÉREAU Thierry, Ancien Chef de clinique-Assistant, cabinet de Médecine interne, Nouvelles Cliniques nantaises, Nantes.

GERI Guillaume, Chef de clinique-Assistant, service de Réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris.

GOLDWASSER François, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Cancérologie, hôpital Cochin, Paris.

GOUYA Laurent, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U773, centre français des Porphyries, hôpital Louis-Mourier, Colombes.

GRATEAU Gilles, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Tenon, Paris.

GROUSSIN Lionel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, hôpital Cochin, Paris.

GUEDJ Mikael, Chef de clinique-Assistant, service d'Ophtalmologie, hôpital Cochin, Paris.

GUETTROT-IMBERT Gaëlle, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.

GUILLEVIN Loïc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

GUIRAUD Vincent, Chef de clinique-Assistant, service de Neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.

HERMINE Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Hématologie, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

HEYMONET Marie, Assistant-Spécialiste des Hôpitaux, service de Médecine vasculaire, CHU, Nancy.

HORELLOU Marie-Hélène, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service d'Hématologie biologique, hôpital Cochin, Paris.

HOSSEINI Hassan, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Neurologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil.

ISABEL Clothilde, Interne des Hôpitaux, service de Neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.

KAHN Jean-Emmanuel, Praticien, service de Médecine interne, hôpital Foch, Suresnes.

KARRAS Alexandre, Praticien hospitalier, service de Néphrologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

LAROCHE Suzanne, Interne des Hôpitaux, service de Nutrition, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt.

LARROCHE Claire, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Avicenne, Bobigny.

LAUNAY Odile, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, centre d'investigation clinique en Vaccinologie, hôpital Cochin, Paris.

LE GAL Grégoire, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Brest.

LE GUERN Véronique, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

LEFÈVRE Édouard, Interne des Hôpitaux, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
LÉGER Jean-Marc, Praticien hospitalier, Titulaire HDR, université Pierre et Marie Curie ; centre national de référence des Maladies neuromusculaires rares, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
LEJOYEUX Michel, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Psychiatrie et Addictologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris.
LIDOVE Olivier, Praticien hospitalier, service de Médecine interne-Rhumatologie, hôpital Croix-Saint-Simon, Paris.
LORCERIE Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne et Immunologie clinique, CHU, Dijon.
LORTHOLARY Olivier, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service des Maladies infetieuses et tropicales, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.
MAHR Alfred, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Saint-Louis, Paris.
MATTIONI Sarah, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Tenon, Paris.
MENTHON Mathilde de, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Saint-Louis, Paris.
MERCADIER Anne, Praticien hospitalier, Établissement français du sang, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.
MEUNE Christophe, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Cardiologie, hôpital Avicenne, Bobigny.
MOHAMED Shirine, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine vasculaire, CHU, Nancy.
MONNET Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Ophtalmologie, hôpital Cochin, Paris.
MORO Marie-Rose, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, maison des Adolescents, hôpital Cochin, Paris.
MOTTIER Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, CHU, Brest.
MOUTHON Luc, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
NUNES Hilario, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Avicenne, Bobigny.
PAGNOUX Christian, Praticien hospitalier, service de Rhumatologie et Médecine interne, Mount Sinai Hospital, Toronto (Canada).
PAPO Thomas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris.
PARK Sophie, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, cliniques universitaires d'Hématologie, CHU, Grenoble.
PILLEBOUT Évangéline, Praticien hospitalier, service de Néphrologie, hôpital Saint-Louis, Paris.
POLIVKA Laura, Interne des Hôpitaux, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
POUCHOT Jacques, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.
PUY Hervé, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, Inserm U773, centre français des Porphyries, hôpital Louis-Mourier, Colombes.
QUÉANT Astrid, Chef de clinique-Assistant, service d'Ophtalmologie, hôpital Cochin, Paris.

RÉGENT Alexis, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
ROLLOT-TRAD Florence, Praticien spécialiste des Centres de lutte contre le cancer (CLCC), service d'Oncogériatrie, département des Soins de support, institut Curie, Paris.
SALMON Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
SAMSON Maxime, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne et Immunologie clinique, CHU, Dijon.
SAVEY Léa, Interne des Hôpitaux, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
SCHLEINITZ Nicolas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital de la Conception, Marseille.
SOGNI Philippe, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service d'Hépatologie, hôpital Cochin, Paris.
SOLER Paul, Directeur de recherches, Inserm U700, faculté de Médecine Xavier-Bichat, Paris.
TAÏEB Olivier, Praticien hospitalier, service de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Avicenne, Bobigny.
TAN Boun Kim, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
TERRIER Benjamin, Chef de clinique-Assistant, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.
TIMSIT José, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Diabétologie, hôpital Cochin, Paris.
TOUZÉ Emmanuel, Praticien hospitalier, service de Neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.
VALEYRE Dominique, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Pneumologie, hôpital Avicenne, Paris.
VINANT Pascale, Praticien hospitalier, service de Médecine palliative, hôpital Cochin, Paris.
WAHL Denis, Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine vasculaire, CHU, Nancy.
ZUILY Stéphane, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine vasculaire, CHU, Nancy.

Sommaire

CONDUITES À TENIR

MALADIES AUTO-IMMUNES

VASCULARITES

AUTRES MALADIES SYSTÉMIQUES

MALADIES INFECTIEUSES

CARDIOLOGIE

HÉMATOLOGIE ET CANCÉROLOGIE

NEUROLOGIE

ENDOCRINOLOGIE ET MÉTABOLISME

PSYCHIATRIE

THÉRAPEUTIQUE

SCORES, PARAMÈTRES, CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DE CLASSIFICATION

CONDUITES À TENIR

Chapitre 1

Conduite à tenir devant une fièvre

Sarah Mattioni et Gilles Grateau

La fièvre est une situation clinique fréquente. On distingue les fièvres aiguës de moins de 5 jours, dont il faut savoir rechercher les signes de gravité potentielle, et les fièvres prolongées ou persistantes, évoluant depuis plus de 20 jours. Dans un souci de concision, nous traiterons dans une même partie de la conduite à tenir devant une fièvre de durée intermédiaire (5 à 20 jours) et une fièvre prolongée. Ne seront pas abordées les fièvres du sujet immunodéprimé, de la femme enceinte, de l'enfant, au retour de voyage et les fièvres nosocomiales.

FIÈVRE AIGUË [1, 3, 4]

Une fièvre de moins de 5 jours est une situation très fréquente. Même si elle relève avant tout de la consultation de médecine générale et conduit rarement à une hospitalisation, l'interne de garde se trouve très souvent en première ligne, compte tenu d'un recours de plus en plus fréquent aux services d'urgence des hôpitaux.

Même si les infections virales bénignes guérissant spontanément en quelques jours sont de loin la cause la plus fréquente, toute fièvre aiguë est une urgence jusqu'à preuve du contraire. En effet, ces fièvres peuvent relever de causes bactériennes, virales (méningo-encéphalite herpétique) ou parasitaires (paludisme), pouvant mettre en jeu rapidement le pronostic vital, et celui-ci dépend alors directement de la rapidité de mise en route d'un traitement adapté. Ainsi l'interrogatoire et l'examen clinique initial doivent-ils être rigoureux

afin, d'une part, de poser l'indication d'une hospitalisation et prise en charge urgente, éventuellement en réanimation et, d'autre part, de recueillir les éléments d'orientation étiologique qui permettront de décider si des examens complémentaires sont nécessaires ou si la fièvre ne relève que d'un traitement symptomatique associé à une surveillance.

IDENTIFIER LES SIGNES DE GRAVITÉ

Le *terrain* requiert une attention toute particulière. Si cela est évident pour les malades en cours de chimiothérapie, neutropéniques, greffés, etc., cela l'est moins pour d'autres formes d'immunodépression plus fréquentes : traitement corticoïde au long cours, éventuellement associé à d'autres immunosuppresseurs prescrits à des malades de plus en plus âgés. La survenue d'infection chez un patient asplénique doit conduire à l'administration urgente de ceftriaxone afin de couvrir les germes encapsulés. Par ailleurs, certaines affections chroniques telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance surrénalienne et le diabète peuvent être décompensées par une infection aiguë et méritent donc également, à ce titre, une vigilance particulière.

Parallèlement, il convient de rechercher à l'examen clinique les *signes de gravité* imposant une prise en charge diagnostique et thérapeutique urgente, à savoir :

- des *signes de sepsis sévère* : altération de la conscience, tachycardie supérieure à 120/min, polypnée, hypotension avec pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, oligo-anurie, marbrures, etc. ;
- un *purpura fulminans*, qui constitue une urgence thérapeutique absolue. Tout malade présentant un syndrome infectieux avec, à l'examen, au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm doit être pris en charge immédiatement, afin de bénéficier des prélèvements nécessaires au diagnostic étiologique (prélèvement sanguin et d'une lésion purpurique à privilégier) et de recevoir 1 gramme de ceftriaxone ;
- un *syndrome méningé* ou des *signes neurologiques focaux* ;
- si un *paludisme* (à évoquer systématiquement devant une fièvre au retour d'un séjour en zone d'endémie palustre) est extrêmement rare en France en dehors d'un contexte de voyage, il convient de rappeler que sont rapportés chaque année quelques cas de paludisme autochtone. Ainsi un frottis sur goutte épaisse est-il nécessaire devant toute fièvre évoquant un accès palustre même en l'absence de séjour en zone d'endémie ;
- une *lombalgie fébrile*, évoquant une pyélonéphrite sur obstacle ou une spondylodiscite ;

• une *dermohypodermite aiguë bactérienne nécrosante* ou une *gangrène gazeuse* ;
• un *abdomen chirurgical.*

CONDUITE À TENIR EN FONCTION DE L'ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE

À l'issue de l'examen clinique, une fois les urgences éliminées ou prises en charge, deux cas de figure vont se présenter :
• *suspicion d'infection bactérienne* : après réalisation des examens complémentaires (Tableau 1-I), une antibiothérapie probabiliste sera débutée (Tableau 1-II) ;
• *suspicion d'infection virale* : en cas de d'éléments d'orientation en faveur d'une virose ou en cas de fièvre isolée, bien tolérée, il est légitime de ne pas réaliser d'examens complémentaires et de préconiser un traitement symptomatique, sous réserve d'une surveillance à 48-72 heures. En effet, les viroses saisonnières guérissent spontanément en moins d'une semaine. Si, à l'issue de ce délai, la fièvre persiste et si l'examen clinique n'apporte toujours aucune orientation étiologique, des examens de « débrouillage » sont alors réalisés (*voir* Tableau 1-I).

Enfin, rappelons que, si les fièvres aiguës sont principalement imputables à des maladies infectieuses, elles peuvent également être causées par des maladies inflammatoires (périartérite noueuse, lupus érythémateux systémique), maladie veineuse thrombo-embolique, certaines tumeurs, hémopathies et médicaments.

Tableau 1-I **Examens complémentaires en présence d'une fièvre aiguë.**

Examens de débrouillage
Hémogramme
CRP ou PCT, transaminases, phosphatases alcalines, créatinine, glycémie, ionogramme
Radiographie de thorax
Hémocultures
Bandelette urinaire ± ECBU
En fonction des signes d'appel
Coprocultures ± recherche de toxine de *Clostridium difficile*
Ponction lombaire (avec dosage des lactates dans le LCR, dosage de la PCT dans le sérum), d'ascite et de plèvre
Prélèvement d'un abcès, d'un écoulement de pus

CRP : protéine C réactive ; LCR : liquide céphalorachidien ; PCT : procalcitonine.

Tableau 1-II **Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection aiguë aux urgences.**

Méningite
Méningite purulente, examen direct négatif • Sans argument pour une listériose : céfotaxime (300 mg/kg/j) ou ceftriaxone (100 mg/kg/j) • Avec argument pour une listériose : C3G + amoxicilline (200 mg/kg/j) + gentamicine (3-5 mg/kg/j) • Indication de la corticothérapie : méningite à pneumocoque ou méningocoque *Méningite présumée bactérienne* : DXM (10 mg/kg/6 h pendant 4 jours), à débuter immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients immunodéprimés et chez ceux ayant préalablement reçu un antibiotique par voie parentérale *Prédominance de lymphocytes* • Glycorrachie basse : amoxicilline + gentamicine ± antituberculeux ± antifongique si immunodépression • Glycorrachie normale : – dans la majorité des cas, méningite virale (penser à la sérologie du VIH) : discuter amoxicilline IV ± gentamicine en cas de signes de gravité en attendant la culture – si signes évoquant un HSV (encéphalite) : aciclovir IV
Pneumonie aiguë communautaire
• Prise en charge ambulatoire • Sujet présumé sain : amoxicilline (si suspicion d'atypique : macrolides) • Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé : amoxicilline-acide clavulanique ou FQAP[1] ou ceftriaxone • En cas d'éléments de gravité : C3G IV + macrolide IV ou FQAP[1]
Pyélonéphrite aiguë
• C3G ou fluoroquinolone • Ajout d'aminosides si immunodépression ou anomalies urologiques sous-jacentes • En cas d'éléments de gravité : C3G IV + aminoside (1 à 3 jours)
Dermohypodermites aiguës bactériennes
Dermohypodermite aiguë bactérienne non nécrosante : molécules actives sur *S. pyogenes* • Antibiotiques de référence : amoxicilline, pénicilline G • Alternatives : synergistiques, lincosamide, glycopeptides, oxazolidinones *Dermohypodermite aiguë bactérienne nécrosante* et *fasciite nécrosante* • Urgence médicochirurgicale • Traitement antibiotique (*S. pyogenes*, agent causal le plus fréquent avec association plurimicrobienne fréquente, en fonction de la localisation : – membres, cervicofaciale : β-lactamines/inhibiteur de β-lactamase + clindamycine ou, éventuellement, rifampicine – abdomen, périnée : β-lactamines à large spectre (type uréidopénicilline) + imidazole ± aminoside

(*suite*)

Tableau 1-II (*suite*).

Dermohypodermites aiguës bactériennes (*suite*)
Dermohypodermite aiguë bactérienne nécrosante et *fasciite nécrosante* (suite) • Toxicomane (couvrir le staphylocoque doré et le streptocoque) : amoxicilline-acide clavulanique ou pénicilline M ou glycopeptide + gentamicine

(1) Les fluoroquinolones ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone dans les 3 à 6 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes).
C3G : céphalosporine de 3e génération ; DXM : dexaméthasone ; FQAP : fluoroquinolone anti-pneumococcique.

FIÈVRE PROLONGÉE [2-5]

Les fièvres prolongées constituent un défi car elles relèvent d'un large éventail d'affections. Nous traiterons successivement les fièvres prolongées inexpliquées, puis brièvement les fièvres récurrentes.

FIÈVRE PROLONGÉE INEXPLIQUÉE

La définition initiale de fièvre prolongée inexpliquée (FUO, *fever of unknown origin*) a été énoncée par Petersdof et Beeson en 1961 ; c'est une fièvre supérieure à 38,3 °C, contrôlée à plusieurs reprises, persistant depuis au moins 3 semaines et sans diagnostic à l'issue d'au moins une semaine d'investigations en milieu hospitalier. Cette définition, à la suite d'une évolution des pratiques cliniques, du nombre croissant d'immunodéprimés, de l'accessibilité d'un plus grand nombre d'examens en ambulatoire, a évolué. Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur cette définition. Nous nous limiterons aux causes et explorations à envisager en cas de fièvres persistantes « classiques » et nous n'aborderons pas les fièvres persistantes nosocomiales, celles du patient neutropénique et celles associées au VIH. Par ailleurs, nous traiterons dans ce chapitre des fièvres de plus de 5 jours mais sans élément d'orientation patent. En effet, la prise en charge doit être similaire car une durée d'évolution de plus de 5 à 7 jours écarte la plupart des causes virales communes de fièvre et amène à poser la question d'une autre maladie, cause de fièvre prolongée. De même, nous considérerons, qu'une température supérieure ou égale à 38 °C doit relever de la même démarche. Enfin, il est à souligner qu'avant d'entamer des

des investigations lourdes, il convient de s'assurer que la température a bien été prise au repos, à distance des repas et d'une consommation de tabac. En effet il existe des variations physiologiques de la température. Celle-ci augmente dans l'heure suivant un repas, en deuxième partie de cycle menstruel, après un exercice physique (qui peut augmenter la température jusqu'à 39 °C).

Les causes de fièvres persistantes sont très nombreuses, plus de 200 sont répertoriées. Elles sont classées en cinq catégories : infectieuses, tumorales (actuellement en diminution), maladies inflammatoires non infectieuses (MINI), causes diverses et enfin, patients sans diagnostic au terme des investigations. De façon paradoxale, la proportion de fièvres prolongées sans diagnostic augmente au cours du temps et ce, malgré le développement de nouveaux outils biologiques (en particulier microbiologiques) et de nouvelles techniques d'imagerie. À cela plusieurs raisons : une plus grande rapidité diagnostique, en particulier pour les maladies infectieuses et tumorales (avant que ces fièvres ne soient classées dans FUO), et une plus grande rigueur dans le diagnostic étiologique. Nous avons recensé dans le tableau 1-III les causes les plus classiques.

L'interrogatoire et l'examen physique occupent une place essentielle et doivent être méticuleux et répétés. Les examens doivent être hiérarchisés et orientés en fonction des signes d'appel. Il n'existe pas d'algorithme consensuel et validé des investigations à pratiquer et de leur séquence. Les principaux examens à proposer figurent dans le tableau 1-IV. L'ordre de réalisation de ces explorations n'est donné qu'à titre indicatif. Au terme de cette étape, 10 à 30 p. 100 des fièvres persistantes restent inexpliquées et justifient d'une surveillance régulière. Un traitement d'épreuve est également à discuter à ce stade. Celui-ci doit rester l'exception, car il peut compliquer et retarder le diagnostic définitif. Par ailleurs, les fièvres restant inexpliquées ont le plus bon souvent un bon pronostic : guérison spontanée pour 51 à 100 p. 100 des patients (selon les études), mortalité à 5 ans de 3.2 p. 100 (versus 12 à 35 p. 100 pour les autres patients). Néanmoins, dans quelques cas, ce traitement d'épreuve s'avère nécessaire : antibiothérapie en cas de suspicion d'endocardite sans identification de pathogène, antituberculeux, corticothérapie (en particulier en cas de présomption clinique forte de maladie de Horton sans preuve histologique).

FIÈVRE RÉCURRENTE

Au sein des FUO classiques s'est progressivement individualisé, depuis les années 1980, un sous-groupe particulièrement énigmatique, la fièvre prolongée d'origine indéterminée « intermittente »,

Tableau 1-III **Étiologie des fièvres persistantes.**

Infectieuses	Bactérienne : abcès, prostatite, endocardite, tuberculose, bartonellose, fièvre Q… Virale : EBV, CMV, hépatites, VIH Parasitaire : toxoplasmose, trichinose… Fongique (concerne surtout les immunodéprimés)	25-40 p. 100
Néoplasiques	Hémopathies (2/3) : lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, syndromes myéloprolifératifs… Tumeurs solides (1/3) : rénale, colique, pancréatique, cérébrale, carcinome hépatocellulaire, sarcomes	15-30 p. 100
Maladies inflammatoires non infectieuses	Maladie de Still de l'adulte Maladie de Horton, pseudo-polyarthrite rhizomélique Lupus érythémateux systémique Angéite nécrosante Maladies granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Crohn) Fibrose rétropéritonéale, maladie de Takayasu…	10-30 p. 100
Causes diverses	Affection vasculaire : résorption d'un hématome (rechercher des signes d'hémolyse), anévrysme fissuré, maladie thrombo-embolique, myxome Endocrinopathie : thyroïdite et hyperthyroïdie (le plus souvent), pathologie surrénalienne (plus exceptionnelle), traitement par progestatif Fièvre médicamenteuse et fièvre professionnelle Hépatite alcoolique subaiguë Syndromes hémolytiques Pathomimie : fièvre factice et autoprovoquée Lésion hypothalamique Dysrégulation thermique autonome	5-15 p. 100
Non retrouvées		10-30 p. 100

Tableau 1-IV **Examens complémentaires dans les fièvres au long cours chez un sujet immunocompétent.**

Examens de débrouillage
- Hémogramme
- CRP, fibrinogène, électrophorèse des protéines
- Transaminases, phosphatases alcalines, créatinine, glycémie, ionogramme, calcémie
- Procalcitonine
- Ferritinémie, LDH, TSH, CPK
- Bandelette urinaire, complétée si nécessaire par un examen cytobactériologique des urines et une protéinurie des 24 heures
- Hémocultures (3 paires)
- Coprocultures + toxine *Clostridium difficile* (si diarrhée)
- Radiographie de thorax

Examens de deuxième ligne
- Hémocultures
- Sérologies bactériennes, le plus souvent orientées (brucellose, yersiniose, fièvre Q…), virales (VIH, VHB, VHC, CMV, EBV) et autres selon l'orientation diagnostique)
- Sérothèque en vue d'une étude sérologique ultérieure
- Recherche de BK (expectorations, tubages, urines, hémoculture Isolator®), IDR à la tuberculine ± Quantiféron®
- Enzyme de conversion de l'angiotensine
- FAN, ANCA, C3, C4, cryoglobulinémie, facteur rhumatoïde
- Immunophénotypage des lymphocytes sanguins
- Échographie abdominale
- Panoramique dentaire
- Échographie cardiaque transthoracique
- Écho-Doppler veineux des membres inférieurs
- Fond d'œil
- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ± sinus
- Biopsie de l'artère temporale (justifiée chez les plus de 60 ans devant toute fièvre persistante, même en l'absence de signes évocateurs)
- Consultation de gynécologie

Examens de troisième ligne
- Sérothèque n° 2
- Biologie moléculaire (ARN 16S) à discuter
- Tomographie par émission de positons
- Échographie transœsophagienne
- Fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodénales (PCR *Tropheryma whippelii*) et iléocoloscopie avec biopsies étagées
- Endoscopie bronchique avec biopsies bronchiques et lavage broncho-alvéolaire (fumeur)
- Ponction lombaire
- Biopsie ostéomédullaire avec myéloculture
- Biopsie du foie

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; CPK : créatine phosphokinase ; CRP : protéine C réactive ; FAN : facteur antinucléaire ; LDH : lacticodéshydrogénase ; TSH : thyréostimuline.

« périodique » ou « récurrente ». Ce sous groupe correspond à des patients immunocompétents avec une fièvre prolongée, entrecoupée de phases asymptomatiques plus ou moins longues. Leur fréquence est non négligeable, de 22 à 39 p. 100 des cas selon les séries. Les patients de ce sous-groupe sont plus jeunes. Il existe une moindre proportion de causes infectieuses, tumorales et MINI. Il s'agit, pour les causes infectieuses, de foyer infectieux profond (prostatique, dentaire, infection canalaire…), d'infection sur matériel étranger et d'infections de type rickettsiose, brucellose, yersiniose. Les causes tumorales sont principalement représentées par les hémopathies et, pour les MINI, on retiendra la maladie de Still de l'adulte.

Chez un adulte jeune il convient d'envisager, en cas de fièvre périodique, l'éventualité d'une forme héréditaire de fièvre récurrente également dénommée syndrome auto-inflammatoire (fièvre méditerranéenne familiale en premier lieu). Ce diagnostic doit être évoqué en présence des données suivantes :

• existence de *manifestations récurrentes* qu'il faut savoir relier entre elles, ce qui est difficile lorsque les accès sont très espacés (plusieurs mois, voire années) ou plus simple (plusieurs semaines) ;

• *focalisation des signes* pendant l'accès fébrile : les douleurs abdominales, les signes articulaires et les signes cutanés sont les plus fréquents ;

• l'accès s'accompagne d'une *inflammation sanguine*. Le prélèvement sanguin pour dosage de la protéine C réactive (CRP) et recherche d'une polynucléose neutrophile doit être fait pendant l'accès ou à son décours immédiat ;

• il existe d'autres membres de la famille présentant des signes semblables.

La confirmation diagnostique requiert une analyse génétique.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Conférences de consensus SPILF, Afssaps (http://www.infectiologie.com/site/consensus-recos.php).
2. HAYAKAMA K, RAMASAMY B CHANDRASEKAR PH. Fever of unknown origin : an evidence-based review. Am J Med Sci, 2012, *344* : 307-316.
3. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 7th ed. Churchill, Livingstone, Elsevier, 2010.
4. PILLY E. Maladies infectieuses et tropicales, 23e éd. Paris, Collège des universitaires de maladies Infectieuses et tropicales, 2012.
5. VIDAL E, LY K, FAUCHAIS AL et al. Fièvres prolongées d'origine inconnues. Méd Nucl, 2009, *33* : 522-532.

Chapitre 2

Diagnostic des fièvres persistantes d'origine infectieuse

Florence Rollot-Trad

Devant une fièvre persistante une étiologie infectieuse est a priori suspectée en première intention. L'enquête se doit toutefois d'être exhaustive recherchant aussi une maladie systémique, une affection maligne, une maladie vasculaire (*voir* chapitres correspondants). La recherche étiologique est orientée par l'interrogatoire et l'examen clinique. Ceux-ci peuvent orienter vers le caractère focal ou général de l'infection.

INTERROGATOIRE

Le plus précis possible, l'interrogatoire guide l'examen clinique et les demandes d'examens complémentaires. Les mêmes questions méritent souvent d'être posées et/ou reformulées à des moments différents pour raviver la mémoire des patients ou faire exprimer un événement/signe fonctionnel qui leur semblait anodin.

Doivent être notés :

— le terrain (grossesse, immunodépression), métier (vétérinaire) ;

— le mode de vie (foyer), les habitus (alcool, tabac, toxicomanie, consommation de fromages frais, de viandes ou poissons crus) ;

— les antécédents personnels, familiaux et de l'entourage (contage BK) ;

— les soins récents (dentaires, coloscopie) ;

— le traitement (habituel ou récent, posologie et mode d'administration) ;

— les vaccinations ;

— un matériel étranger (stimulateur, prothèse, sonde) ;
— un animal domestique ;
— une morsure, griffure ou piqûre d'insecte ;
— les voyages (lieu, date, durée, prophylaxies) ;
— les loisirs (ballades en forêt, baignades en étang…) ;
— les signes associés (lésion cutanée, arthromyalgies, sueurs, toux, troubles digestifs…).

EXAMEN CLINIQUE

Tous les « appareils » doivent être examinés (la liste suivante n'est pas exhaustive) :

- État cutanéomuqueux, des phanères et des conjonctives.
- État dentaire.
- Recherche d'un souffle cardiaque ou vasculaire, de signes d'insuffisance cardiaque.
- Recherche d'une asymétrie à la percussion et l'auscultation pulmonaire (crépitants, matité, souffle, freinage…).
- Recherche d'une douleur abdominopelvienne ou lombaire, touchers pelviens.
- Recherche d'adénopathies périphériques, d'une hépatosplénomégalie.
- Recherche de signes méningés, de signes neurologiques focaux ou de confusion.
- Examen des articulations (douleur, mobilité, volume, peau en regard).
- Recherche de douleur ou sensibilité à la pression des masses musculaires…

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Biologiques et morphologiques, leur demande doit être accompagnée de renseignements cliniques précis et des éventuelles suspicions diagnostiques, cela pour une collaboration productive avec les biologistes et/ou les radiologues. Les examens déjà réalisés sont demandés au patients/à la famille/au médecin traitant car tout ne doit pas systématiquement être refait. Il est conseillé, dans ces cas difficiles, de faire relire l'imagerie, une lame, une biopsie…

Certains examens ne seront demandés qu'en fonction des points d'appel, du terrain ou, si tous les autres examens sont non contributifs (*), d'autres en fonction d'un voyage dans un pays d'endémie spécifique (**) (Tableau 2-I).

Tableau 2-I **Principales parasitoses et mycoses exotiques.** (D'après Gentilini M et al. Médecine tropicale. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1993.)

Afrique noire	Maghreb	Antilles	Sud-Est asiatique	Amérique latine
Helminthiases				
Bilharziose urinaire Bilharziose intestinale Ascaridiase Ankylostomiase Anguillulose Téniases Dracunculose Onchocercose Wüchéreriose Loase	Bilharziose urinaire Hydatidose Ankylostomiase Ascaridiase Anguillulose Téniases Distomatose hépatique	Bilharziose intestinale Ascaridiase Ankylostomiase Anguillulose Wüchéreriose	Bilharziose artérioveineuse Paragonimose Opisthorchiase Anguillulose Ankylostomiase Ascaridiase Wüchéreriose Brugiose Distomatose intestinale Téniases	Bilharziose intestinale Ascaridiase Anguillulose Ankylostomiase Hydatidose Onchocercose[1] Wüchéreriose
Protozooses				
Amibiase Paludisme Trypanosomiase[1] Leishmaniose[1]	Amibiase Paludisme Leishmaniose	Amibiase[1] Leishmaniose[1]	Paludisme Amibiase Leishmaniose	Paludisme Amibiase Maladie de Chagas Leishmaniose
Mycoses				
Dermatophyties Mycétome Histoplasmose africaine	Dermatophyties	Histoplasmose américaine[1]	Dermatophyties Histoplasmose américaine	Histoplasmose Blastomycoses Mycétome Chromomycose

(1) Rare.

Si certains examens sont « systématiques » face à une fièvre persistante (hémogramme, hémocultures, radiographie thoracique…), d'autres sont réalisés en fonction du contexte, et l'ordre des examens listés (de façon non exhaustive) ci-dessous est variable d'un patient à l'autre.

EXAMENS SANGUINS

- Hémogramme avec numération plaquettaire, bilan hépatique, CPK, LDH, CRP, électrophorèse des protéines et immunofixation.
- Hémocultures en milieu aéro-anaérobie répétées (prévenir le laboratoire si suspicion d'endocardite).
- Hémocultures à mycobactéries*.
- Frottis sanguin et goutte épaisse**.
- Biopsie médullaire avec myéloculture*.
- Quantiféron test*.

SÉROLOGIES

Virales	VIH(1) CMV EBV ± MNI-test Hépatites C, B
Bactériennes	Maladie de Lyme Brucellose Fièvre Q Yersiniose Bartonelle *Chlamydia* Mycoplasme Syphilis Salmonelle Ehrlichiose**
Mycosiques et parasitaires	Toxoplasmose* Aspergillose + antigénémie* Histoplasmose** Leishmaniose** Trichinose** Amibiase**

(1) Si la sérologie est positive, demander le taux des lymphocytes T $CD4^+$, antigénémies cryptocoque et CMV (ou PCR du CMV dans le sang), hémoculture mycobactéries, TPHA-VDRL, crachats induits, voire lavage broncho-alvéolaire à la recherche de *Pneumocystis*, examen ophtalmologique.

MNI-test : mononucléose infectieuse.

AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Examen cytobactériologique des urines.
- Intradermoréaction à 5 unités de tuberculine (en se référant au résultat de la réaction antérieure).
- Recherche de BK par tubages et dans les crachats.
- Examen cytobactériologique des crachats (quand la fibroscopie bronchique est impossible) mais d'interprétation difficile.
- Ponction lombaire (cytobactériologie, recherche de BK, mycoparasitologie*, biochimie, PCR*, sérologies*, interféron*).
- Examen des selles (coprologie et parasitologie)*.
- Prélèvements cutanés*.
- Ponction-biopsie ganglionnaire*.
- Biopsie hépatique*.
- Ponction et/ou biopsie articulaire, pleurale, d'ascite, péricardique*.
- Examen ophtalmologique* (systématique chez le patient infecté par le VIH ayant moins de 200 lymphocytes T $CD4^+/mm^3$).

EXAMENS MORPHOLOGIQUES

- Radiographie thoracique de face et de profil.
- Panoramique dentaire et consultation stomatologique.
- Tomodensitométrie des sinus et consultation ORL.
- Échographie abdominopelvienne (en n'oubliant pas son caractère opérateur-dépendant et ses limites chez le sujet obèse).
- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
- Tomodensitométrie avec injection, voire IRM cérébrale*.
- Échographie cardiaque transthoracique, mais surtout transœsophagienne (à la recherche de végétations).
- Fibroscopie bronchique + lavage broncho-alvéolaire + aspiration.
- Fibroscopie œso-gastro-duodénale + iléocoloscopie avec biopsies (avec examen direct, cultures, PCR à la recherche d'une maladie de Whipple, recherche d'*H. pylori*).
- Écho-endoscopie digestive haute*.
- Radiographies, tomodensitométrie, IRM osseuses et musculaires*.
- Scintigraphie au gallium, aux polynucléaires marqués*.

Les indications de la tomographie avec émission de positons (TEP) se développent. Elle permet la détection d'adénopathies et/ou de certains foyers infectieux profonds (infections chroniques à mycobactéries, par exemple).



Attention

Garder à l'esprit qu'une fièvre prolongée peut être d'origine médicamenteuse (par exemple, la colite pseudo-membraneuse).

Remarque : pour les traitements de chaque infection, se référer à E. Pilly (*Maladies infectieuses et tropicales*, par l'association des Professeurs de Pathologie infectieuse et tropicale) et au POPI (*Guide de traitement*, par le Collège des universitaires de Maladies infectieuses et tropicales).

Chapitre 3

Conduite à tenir devant une fièvre au retour d'un voyage tropical

Olivier Bouchaud

La survenue d'une fièvre est l'un des motifs de consultation les plus fréquents parmi les problèmes de santé survenant après un séjour en zone tropicale [2, 6]. Même si cette fièvre peut très bien n'avoir aucun rapport avec le séjour à l'étranger, le premier réflexe est d'envisager les maladies possiblement liées avec ce séjour, en premier lieu desquelles le paludisme, du fait de son caractère potentiellement létal.

Ainsi, dans le raisonnement étiologique, trois champs doivent-ils être systématiquement explorés :

— les maladies fébriles « tropicales » ;

— les maladies fébriles cosmopolites mais acquises pendant le séjour tropical (infections urinaires, pneumopathie, primo-infection à cytomégalovirus [CMV]…) ;

— les maladies fébriles acquises après le retour (et donc sans lien direct avec le séjour tropical) qui ne peuvent être retenues qu'après avoir évoqué les autres causes.

L'orientation étiologique se fait souvent dès l'interrogatoire ; la prise en compte du délai d'apparition après le retour (intégrant la durée d'incubation de la maladie évoquée), la zone géographique du pays visité et les signes d'accompagnement sont capitaux. Ainsi une fièvre associée à un rash survenant quelques jours après le retour d'un séjour en Asie est-elle très évocatrice d'une dengue alors qu'une fièvre associée à des troubles digestifs, même minimes, 10 à 15 jours après un voyage africain oriente plutôt vers un paludisme. Les principales informations à recueillir à l'interrogatoire sont décrites dans le tableau 3-I.

Tableau 3-I **Principales données anamnestiques dans le bilan d'une fièvre au retour d'une zone tropicale et intérêt d'orientation.**

Lieu, durée du séjour et conditions de voyage	Évaluation des risques, zone d'endémie palustre ?
Prise d'une chimioprophylaxie antipalustre	N'élimine pas le diagnostic de paludisme ++, faux négatif possible sur le frottis-goutte épaisse
Vaccinations	Certaines maladies cibles très peu probables (par exemple, hépatite A)
Début des symptômes et date d'apparition par rapport au retour	Compatibilité avec les durées habituelles d'incubation
Durée d'évolution	Élément pronostique
Type de la fièvre (hectique, en plateau…)	Fièvre palustre habituellement hectique
Signes d'accompagnement (diarrhée, céphalées, myalgies, éruption cutanée…)	Diarrhée : – infection entérique ou paludisme (enfants ++) – myalgies : paludisme, dengue, virose – éruption : dengue
Prise d'un autotraitement antipalustre (ou autre)	Faux négatif possible sur le frottis-goutte épaisse

De même, un bilan biologique simple conforte volontiers l'impression clinique avant confirmation par les tests spécifiques. Ainsi une thrombopénie associée à une hémoglobine à la limite inférieure de la normale (a fortiori basse) est-elle très évocatrice d'un paludisme alors que cette même thrombopénie avec une hémoglobine normale chez un voyageur au retour d'Asie oriente vers une dengue. De même, une hyperleucocytose associée à une douleur franche de l'hypocondre droit suggère une amœbose hépatique, et une cytolyse hépatique à 15 ou 20 fois la normale une hépatite A. Le bilan « minimal » utile pour l'orientation diagnostique est résumé dans le tableau 3-II, sachant que la réalisation d'un frottis-goutte épaisse (éventuellement répété) doit être considéré comme indispensable dans tous les cas, quelle que soit la prophylaxie prise.

Les principales causes à envisager sont indiquées dans le tableau 3-III avec leurs éléments essentiels pour le diagnostic et le traitement. À

Tableau 3-II **Bilan biologique « minimal » d'une fièvre au retour d'une zone tropicale et intérêt d'orientation diagnostique.**

Hémogramme	Hyperleucocytose : infection bactérienne, amœbose tissulaire Thrombopénie : paludisme ++, dengue ++, virose Leuco- ou normopénie : dengue, virose, paludisme Anémie (même minime) : paludisme
ALAT	Si très élevées : hépatite virale (A ou E notamment)
Bilirubine	Si fraction libre élevée : paludisme (hémolyse)
Frottis-goutte épaisse	Affirmation de paludisme
Hémocultures	Infections bactériémiques : typhoïde…
Bandelette urinaire	Infection urinaire haute probable si + (femmes ++).

ALAT : alanine aminotransférase

tout moment, le diagnostic de paludisme doit être reposé sachant que, dans le doute et malgré la négativité du frottis-goutte épaisse, il est admis qu'un traitement antipalustre présomptif est licite.

Tableau 3-III **Principales causes à envisager devant une fièvre au retour d'une zone tropicale avec leurs éléments essentiels pour le diagnostic et le traitement.**

À évoquer en urgence
• *Paludisme* [1, 5] : séjour en zone d'endémie (Afrique ++), fièvre intermittente + syndrome pseudo-grippal avec céphalées et troubles digestifs (enfants ++). Pas d'hyperleucocytose, thrombopénie ± anémie, bilirubine libre élevée. Frottis-goutte épaisse +, atovaquone-proguanil (Malarone®), artéméther-luméfantrine (Riamet®) ou dihydroartémisinine-pipéraquine (Eurartesim®)… • Infection cosmopolite à potentiel évolutif sévère : *méningite*, *pneumopathie* (pneumocoque, légionnelle,…). Orientations selon la clinique
Autres diagnostics à envisager
• Arbovirose (*dengue* ++) [4] : séjour en Asie, Amérique centrale et Caraïbes surtout. Incubation brève (quelques jours). Syndrome pseudo-grippal algique, rash très évocateur mais inconstant ; pas d'hyperleucocytose, thrombopénie, petite cytolyse hépatique ; test rapide (Ag NS1) puis > 6 jours sérologie ; pas de traitement spécifique ; formes graves hémorragiques rares

Tableau 3-III (*suite*).

Autres diagnostics à envisager
• *Infection digestive* (turista) [3] : diarrhée, incubation brève (quelques jours) ; réhydratation ± quinolones (3 ou 5 jours ou dose unique de 2 cp) ou azithromycine • *Infection urinaire* : femme ++, incubation brève, fièvre isolée possible. Bandelette urinaire (ECBU si +) ; quinolones ou C3G • *Typhoïde* (même si vaccin préventif) : incubation de 10 à 15 jours ; peu de diarrhée au début ; pas d'hyperleucocytose ; coprocultures et hémocultures ; quinolones ou C3G • *Rickettsioses* (étiologie méconnue) : incubation ± 15 jours ; éruption discrète + escarre d'inoculation évocatrice ; sérologie rétrospective ; cyclines (évolution bénigne) • *Primo-infection par le VIH* : incubation ± 21 jours ; signes d'accompagnement très variables ; comportement à risque ; sérologie type Duo ou Ag P24/charge virale • *Primo-invasion à helminthes* : incubation 2 à 6 semaines ; ± signes de la lignée allergique (prurit, urticaire…) ; hyperéosinophilie élevée ; sérologie selon orientation clinique (bilharziose, anguillulose…) ; anthelminthes selon sérologie ou clinique • *Hépatite virales A et E* : incubation ± 45 jours ; pas de vaccin préalable ; ALAT très élevées ; sérologie ; pas de traitement • *Hépatite virale B* : incubation ± 60 jours ; facteurs de risque ; pas de vaccin ; ALAT ± élevées ; sérologie ; pas de traitement • *Amœbose hépatique* : possible plusieurs années après le retour, mais le plus souvent dans les 6 à 9 mois ; hépatalgie fébrile ; hyperleucocytose ; abcès à l'échographie + sérologie (en urgence ; faux négatifs possibles) ; gravité possible ; métronidazole
Causes rares
• Brucellose : Moyen-Orient surtout ; incubation ± 15 jours ; hémocultures + sérologie • Leptospirose : incubation ± 15 jours ; atteinte hépatique et rénale ; sérologie • Trypanosomiase africaine : rare ; incubation très variable ; séjour dans des réserves d'Afrique de l'Est ; adénosplénomégalie ; sérologie, recherche parasite
À évoquer en dernier lieu
• Infection non liée au séjour : virose, grippe…

ALAT : alanine aminotransférase ; C3C : céphalosporine de 3e génération ; ECBU : examen cytobactériologique des urines.
Cette liste des causes possibles, classées en fonction des durées d'incubation (brèves vers longues) et de leur fréquence, n'est pas exhaustive et est surtout orientée vers les infections « tropicales ».

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bouchaud O, Pull L, Siriez JY. Le paludisme simple en 2012 : grands classiques et nouveautés. La Lettre de l'Infectiologue, 2012, *27* : 227-233.
2. Johnston V, Stockley JM, Dockrell D et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom : recommendations for investigation and initial management. J Infect, 2009, *59* : 1-18.
3. Marchou B. Diarrhées du voyageur : épidémiologie, prévention et conduite à tenir pour le voyageur. Presse Méd, 2012, *42* : 76-81.
4. Méchaï F, Bouchaud O. La dengue : une infection émergente chez le voyageur. Rev Prat, 2011, *61* : 755-759.
5. Recommandations pour la pratique clinique 2007. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. (Révision de la conférence de consensus 1999.) Méd Mal Infect, 2008, *38* : 68-117.
6. Wattal C, Goël N. Infectious disease emergencies in returning travelers : special reference to malaria, dengue fever, and chikungunya. Med Clin North Am, 2012, *96* : 1225-1255.

Chapitre 4

Conduite à tenir devant une fièvre aiguë au cours de la grossesse

Boun Kim Tan

Toute fièvre au cours de la grossesse doit être prise en considération de façon urgente, en évoquant systématiquement, jusqu'à preuve du contraire, la listériose.

Le pronostic maternel est rarement menacé mais, d'une part, le pronostic de la grossesse est toujours mis en jeu car une fièvre peut être responsable d'un accouchement prématuré et, d'autre part, certains germes peuvent être transmis au fœtus avec des risques d'embryo-fœtopathie ou d'infection fœtale néonatale.

En pratique, toute altération de l'état général, toute menace d'accouchement prématuré nécessitent une hospitalisation immédiate en milieu obstétrical.

INTERROGATOIRE

Outre la recherche des antécédents et des points d'appel à chercher devant toute fièvre (urinaires, gynécologiques, cutanés, ORL…), l'interrogatoire doit s'enquérir :

— du type et de l'allure de la fièvre ;

— du statut vaccinal et sérologique (rubéole, toxoplasmose, cytomégalovirus [CMV]) ;

— de la notion de voyages (paludisme) ;

— de la notion d'absorption de charcuteries, de fromages à pâte molle, de légumes ou fruits crus mal lavés (listériose) ;

— de la notion de rapport avec un partenaire sexuel récent sans protection (VHB, VIH, syphilis) ;
— de la notion de contact récent avec des animaux en particulier des chats (toxoplasmose) ;
— de la présence à la maison d'enfants gardés en crèche (primo-infection à CMV) ;
— des traitements antibiotiques et antipyrétiques.

EXAMEN CLINIQUE

Il doit apprécier le retentissement de la fièvre sur la mère, la grossesse et le fœtus. L'examen clinique est complet (ORL, pulmonaire, adénopathies, signes fonctionnels urinaires, leucorrhées) et impose un examen gynéco-obstétrical en milieu spécialisé (spéculum, toucher vaginal, diminution des mouvements fœtaux, contractions et rythme cardiaque fœtal sur tococardiographe).

BILAN BIOLOGIQUE

Il faut demander, sauf découverte d'une étiologie évidente, certaine, facilement traitable et sans risque obstétrical, les examens suivants :
• hémogramme ++++, vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP), ECBU, prélèvement vaginal, 2 à 3 hémocultures, transaminases ;
• sérologies pour cytomégalovirus, toxoplasmose, rubéole en l'absence d'un statut sérologique protecteur, VIH ;
• des examens guidés par la clinique ou l'interrogatoire, comme une recherche de paludisme ou des sérologies hépatites.

Dans la mesure du possible, toute radiographie pulmonaire doit être évitée, sauf en cas de foyer infectieux pulmonaire et de signes de sévérité respiratoire afin d'en apprécier le degré de gravité.

PRINCIPALES CAUSES À RECHERCHER

Toutes les causes de fièvre sont possibles chez la femme enceinte. Seules les causes dont la prévalence et la spécificité par rapport à la

grossesse sont particulièrement marquées seront développées dans ce chapitre

INFECTION URINAIRE

Elle survient dans 3 à 8 p. 100 des grossesses et sa fréquence augmente avec le terme. Elle doit être recherchée à chaque consultation par la clinique, par un test sur bandelette réactive urinaire, et traitée rapidement car elle augmente le risque d'accouchement prématuré. Le diagnostic microbiologique et le contrôle de l'efficacité thérapeutique doivent être confirmés par la microbiologie car la résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline est de l'ordre de 50 p. 100 et les fluoroquinolones sont contre-indiquées au cours de la grossesse.

Toute pyélonéphrite nécessite une hospitalisation urgente et une antibiothérapie par une céphalosporine de 3e génération injectable.

LISTÉRIOSE

Toute fièvre inexpliquée d'allure pseudo-grippale doit faire évoquer le diagnostic. Cette infection ne possède aucune séméiologie spécifique. Elle est responsable de 10 p. 100 des fièvres survenant au cours de la grossesse. La listériose est parfois associée à des troubles digestifs, à une conjonctivite ou à un prurit vulvaire avec ou sans leucorrhée. Elle a des conséquences sévères (prématurité, mort in utero, avortement, séquelles importantes en cas de méningite). Toute suspicion d'infection à *Listeria* impose des hémocultures avec culture prolongée sur une gélose de sang de mouton et doit immédiatement être traitée par l'amoxicilline 4 g/j per os ou 200 mg/kg/j au cours des méningites (+ un aminoside pendant quelques jours) dans les formes bactériémiques. L'érythromycine avant 10 semaines d'aménorrhée ou le cotrimoxazole après 10 semaines d'aménorrhée en perfusion intraveineuse est une alternative en cas d'allergie.

INFECTION OBSTÉTRICALE (CHORIO-AMNIOTITE)

Elle est souvent la conséquence d'une infection génitale, volontiers associée à une rupture prématurée du col et/ou à une rupture des membranes. Il faut y penser systématiquement en cas de grossesse sur stérilet et de manœuvres invasives telles que l'amniocentèse.

Elle survient volontiers dans le troisième trimestre et nécessite une hospitalisation immédiate en milieu spécialisé pour une antibiothéra-

pie intraveineuse, car les risques d'accouchement prématuré et d'infection néonatale sont importants.

INFECTIONS SYSTÉMIQUES À RISQUE FŒTAL

Il faut particulièrement rechercher toutes les pathologies infectieuses présentant un risque spécifique pour la grossesse.

Rubéole

Le risque de rubéole congénitale est maximal en cas de primo-infection maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse. Le diagnostic chez la mère est sérologique (présence d'IgM). En cas de rubéole congénitale au cours des trois premiers mois de grossesse, une interruption volontaire de grossesse (IVG) peut être pratiquée. Entre 12 et 20 semaines, il est nécessaire de confirmer l'infection fœtale par prélèvement du sang du cordon avant de proposer une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse (ITG). Après 20 semaines, la poursuite de la grossesse est habituelle.

Toxoplasmose

La primo-infection maternelle peut contaminer le fœtus. Le taux de transmission augmente avec le terme (respectivement 17, 50 et 65 p. 100 aux premier, deuxième et troisième trimestres). En cas de séroconversion, un diagnostic prénatal par analyse du liquide amniotique est nécessaire car le traitement donné à la mère (jusqu'à la naissance) dépend de l'existence ou non d'une atteinte fœtale :
— spiramycine 3 MUI trois fois par jour si simple séroconversion,
— pyriméthamine 50 mg/j + sulfadiazine 3 g/j + acide folinique 50 mg/sem si atteinte fœtale.

Infection à cytomégalovirus

Environ 50 p. 100 des femmes sont non-immunisées et le risque de primo-infection au cours de la grossesse est de l'ordre de 1 à 2 p. 100. Le diagnostic chez la mère doit être évoqué devant toute fièvre prolongée, surtout s'il existe un syndrome mononucléosique et une cytolyse hépatique. Il repose sur la sérologie (IgM).

La transmission à l'enfant est de l'ordre de 50 p. 100 mais seuls 10 p. 100 des fœtus infectés feront une infection sévère (embryo-

fœtopathie, infection polyviscérale ou séquelles à type de surdité). Le diagnostic chez l'enfant repose sur la ponction du liquide amniotique, l'échographie et une éventuelle ponction du sang fœtal.

Infection à virus varicelle-zona

En début de grossesse, la varicelle expose à un risque très faible (1,8 p. 100) d'embryo-fœtopathie mais se présente sous des formes sévères de pneumopathie interstitielle. En fin de grossesse, (5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement), le risque de varicelle congénitale, avec atteinte polyviscérale est majeur. Cela justifie l'hospitalisation pour une mise en route d'un traitement par aciclovir par voie intraveineuse. Le zona localisé de l'immunocompétent est considéré comme sans risque néonatal significatif.

Paludisme

Le traitement de l'accès palustre est une urgence car la grossesse est un facteur de gravité des accès palustres et des complications fœtales sont possibles (prématurité, hypotrophie…). La quinine est le traitement de première intention chez la femme enceinte. Cependant, hormis l'halofantrine qui est contre-indiquée, les autres antipaludéens peuvent être prescrits.

Grippe

Chez une femme enceinte, la grippe n'est pas anodine et peut donner lieu à un avortement ou à un accouchement prématuré. En cas d'exposition, un traitement prophylactique par oséltamivir 75 mg deux fois par jour doit être proposé, quel que soit le trimestre. Un traitement curatif selon le même schéma est fortement recommandé devant le risque plus élevé de grippe maligne chez la femme enceinte.

PHLÉBITES

Elles doivent être recherchées systématiquement du fait de la compression des organes de voisinage par l'utérus et l'augmentation de la coagulabilité sanguine.

PATHOLOGIES CHIRURGICALES

L'*appendicite* doit rester une préoccupation constante du fait des modifications sémiologiques.

La *nécrobiose* aseptique et la *torsion d'un fibrome*, ne sont pas rares du fait de l'augmentation de la cinétique de croissance des fibromes liée directement à leur hormono-dépendance.

TRAITEMENT NON SPÉCIFIQUE DE LA FIÈVRE

Outre les traitements spécifiques à chaque pathologie, il faut entreprendre un traitement de la fièvre en elle-même afin d'éviter les contractions utérines qu'elle provoque. L'*hydratation* suffisante reste le premier des traitements.

Le *paracétamol* traverse la barrière placentaire. Aucun effet secondaire n'a été décrit aux posologies habituelles (50 mg/24 h en 4 prises) pendant la grossesse.

Les *AINS*, même faiblement dosés, tels que l'ibuprofène, sont contre-indiqués.

L'*aspirine* traverse la barrière placentaire. Elle peut avoir une action sur le rein et la circulation du fœtus (fermeture in utero du canal artériel). Par son action anti-agrégante plaquettaire, elle représente un risque de saignement chez la mère et le nouveau-né. Elle est à éviter.

Chapitre 5

Conduite à tenir lors d'une grossesse au cours du lupus érythémateux systémique et/ou du syndrome des antiphospholipides

Gaëlle Guettrot-Imbert, Véronique Le Guern
et Nathalie Costedoat-Chalumeau

La grossesse est une période à risque de poussée lupique, en particulier rénale. Un lupus actif en début de grossesse est associé à une augmentation de la mortalité fœtale et périnatale, de la prématurité et du retard de croissance in utero (RCIU) [2]. Le risque de poussées, qui sont le plus souvent modérées, est identique, quel que soit le trimestre de la grossesse [2]. Ce risque persiste dans la période du post-partum [2]. La grossesse doit donc être programmée à distance d'une poussée lupique, notamment rénale, afin de minimiser ces risques. Cela se fait idéalement au cours d'une consultation préconceptionnelle. L'amélioration du pronostic maternel et obstétrical nécessite une collaboration étroite entre les différents intervenants (médecin interniste ou rhumatologue, obstétricien, anesthésiste et enfin pédiatre).

CONSULTATION PRÉCONCEPTIONNELLE

La consultation préconceptionnelle permet de dépister les rares contre-indications à une grossesse : poussée lupique actuelle ou récente, hypertension artérielle pulmonaire, hypertension artérielle non contrôlée, valvulopathie mal tolérée. Une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min est une contre-indication relative qui est à discuter avec les néphrologues au cas par cas. Cette consultation permet d'expliquer au couple les risques potentiels pour le bébé et pour la mère, les modalités du traitement et du suivi. Celles-ci sont déterminées par l'histoire clinique de la patiente, son profil biologique et immunologique (Tableau 5-I). En effet, un antécédent de complications au cours de grossesses antérieures, une poussée récente, la présence d'une biologie, voire d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) et/ou d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La) sont des situations à risque de complication.

Si la grossesse peut être envisagée, les médicaments déconseillés ou interdits pendant la grossesse sont alors arrêtés et remplacés si nécessaire. Une supplémentation en folates est indispensable en cas de traitement antérieur par méthotrexate ou d'anémie hémolytique, même bien compensée, pour limiter le risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

Tableau 5-I **Évaluation biologique lors de la consultation préconceptionnelle.**

Numération-formule sanguine
TCA
Transaminases
Créatinine
Sérologies toxoplasmose et rubéole
Anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine et anti-β_2-GPI, TPHA-VDRL
Anticorps anti-ADN natifs, complément (fraction C3)
Anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La)
TSH
Sédiment urinaire : leucocyturie, hématurie
Ratio protéinurie/créatinurie ou protéinurie des 24 heures

β_2-GPI : β_2-glycoprotéine I ; TCA : temps de céphaline activée ; TSH : thyréostimuline.

Enfin, les vaccinations doivent être mises à jour, notamment contre la rubéole, la rougeole, la grippe et la coqueluche, les vaccinations contre la rougeole et la rubéole étant indiquées en cas de négativité de la sérologie et sous réserve de l'absence d'immunosuppression importante.

PRISE EN CHARGE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Le traitement comporte habituellement le maintien du traitement antérieur : hydroxychloroquine, voire corticoïdes ne dépassant idéalement pas 10 mg/j. Lorsque l'utilisation d'un immunosuppresseur est nécessaire, l'azathioprine est la molécule de choix. De l'aspirine à dose anti-agrégante est préconisée lorsqu'il existe un antécédent de glomérulonéphrite lupique. Il s'agit d'un traitement fréquemment prescrit de manière empirique chez toutes les femmes lupiques enceintes.

PRISE EN CHARGE DE LA BIOLOGIE OU DU SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les complications maternelles liées à la présence d'une biologie antiphospholipides (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine, anti-β_2-GPI, dissociation TPHA-VDRL) sont :

— la pré-éclampsie, voire l'éclampsie. Celle-ci peut être précoce, dès 16 semaines d'aménorrhée (SA). Sa prévention repose sur l'aspirine à dose anti-agrégante dans les situations à risque (biologie antiphospholipides, antécédent de pré-éclampsie, hypertension artérielle, atteinte rénale préexistante) ;

— un syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver, low platelets*) : il peut survenir dès le second trimestre, mais également au cours du post-partum. Il n'est pas toujours associé à une pré-éclampsie et peut être le mode révélateur d'un authentique SAPL ;

— des thromboses artérielles ou veineuses, voire un syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS) défini par l'atteinte d'au moins trois organes en moins d'une semaine, avec confirmation histologique de la présence de thrombi dans les capillaires. Une complica-

tion obstétricale, une infection, une poussée lupique, une interruption de l'anticoagulation au cours du travail peuvent précipiter sa survenue. Le traitement repose sur l'extraction fœtale en urgence associée à une anticoagulation efficace, à une corticothérapie, à des échanges plasmatiques et/ou à des immunoglobulines intraveineuses [4].

Les complications fœtales liées à ces anticorps sont une perte fœtale, un RCIU, une naissance prématurée (souvent induite médicalement devant une insuffisance placentaire sévère). En l'absence de traitement, le taux de grossesse menée à terme est d'environ 10 p. 100. Sous traitement, ce taux avoisine les 70 p. 100.

Tableau 5-II **Traitement du SAPL au cours de la grossesse.**

Condition	Traitement au cours de la grossesse(1)
Biologie antiphospholipides positive sans antécédent thrombotique ou obstétrical	Aspirine(2) seule (100 mg/j)
SAPL avec antécédent de thrombose	Aspirine(2) à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM(3) curative (par exemple, énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa
SAPL sans antécédent de thrombose, mais avec FCS à répétition	Aspirine(2) à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM3 à dose prophylactique (par exemple, énoxaparine 0,4 ml/j en sous-cutané)
SAPL sans antécédent de thrombose mais avec antécédent de MFIU, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP ou d'autre manifestation d'insuffisance placentaire	En l'absence de traitement antérieur : aspirine(2) à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM(3) à dose préventive (par exemple, énoxaparine 0,4 ml/j en sous-cutané) Malgré un traitement antérieur (ou parfois d'emblée) : aspirine(2) à faible dose (100 mg/j) associée à une HBPM(3) à dose curative (par exemple, énoxaparine 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures en sous-cutané) avec adaptation régulière à l'activité anti-Xa

FCS : fausses couches spontanées ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* ; MFIU : mort fœtale in utero ; SAPL : syndrome des antiphospholipides.
(1) Les thérapeutiques proposées seront toujours associées au port de bas de contention.
(2) L'aspirine est commencée avant la conception.
(3) L'héparine est introduite dès le diagnostic de grossesse.

Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence d'une forte positivité de la biologie antiphospholipides (en particulier la triple positivité et la présence d'un anticoagulant circulant), l'association à un lupus érythémateux systémique et un antécédent de thrombose.

La décision thérapeutique est adaptée au risque maternel et obstétrical, l'aspirine à dose anti-agrégante et l'héparine étant les traitements de choix (Tableau 5-II) [3].

PRISE EN CHARGE DES ANTICORPS ANTI-SS-A (Ro) ET/OU ANTI-SS-B (La)

Ces anticorps passent la barrière placentaire et peuvent être responsables, dans de rares cas, d'un lupus néonatal (LN) chez le fœtus ou le nouveau-né de mère porteuse de tels anticorps. Il peut se manifester par un bloc auriculoventriculaire (BAV) congénital, des lésions cutanées, des manifestations hématologiques, hépatiques ou neurologiques, une fibro-élastose endomyocardique, une cardiomyopathie tardive. Soixante pour cent des enfants nécessitent l'implantation d'un pacemaker au cours de la période néonatale. Le risque de BAV est évalué à 1 à 2 p. 100 et augmente à 17,4 p. 100 [6] lorsqu'il existe un antécédent de BAV dans la fratrie. Il est le plus souvent découvert entre 20 et 24 semaines d'aménorrhée. Le traitement curatif du BAV complet est actuellement discuté, l'efficacité des corticoïdes fluorés n'étant pas démontrée. L'hydroxychloroquine pourrait avoir un effet préventif sur le risque de récidive [5]. Un registre français des grossesses avec lupus néonatal est en cours.

COMMENT DIFFÉRENCIER UNE ATTEINTE RÉNALE D'UNE PRÉ-ÉCLAMPSIE ?

Il est parfois difficile de différencier une poussée rénale de lupus d'une pré-éclampsie, ces deux complications pouvant coexister. La présence d'autres manifestations lupiques, une baisse du C3, une hématurie, un taux élevé d'anticorps anti-ADN sont évocateurs d'une poussée lupique. Une biopsie rénale peut parfois se discuter lorsque

le stade de la grossesse ne permet pas d'envisager un déclenchement sereinement.

DÉCOUVERTE D'UNE THROMBOPÉNIE

La survenue d'une thrombopénie doit en priorité faire évoquer la survenue d'un syndrome HELLP d'autant plus qu'il existe une biologie antiphospholipides. Les autres causes à écarter sont :

— la stéatose hépatique aiguë gravidique ;
— une infections virale (VIH, VHC, CMV, EBV…) ou bactérienne ;
— un paludisme ;
— une micro-angiopathie thrombotique ;
— une coagulation intravasculaire disséminée ;
— une cause médicamenteuse ou toxique ;
— une carence vitaminique.

La thrombopénie gestationnelle reste un diagnostic d'exclusion dans le contexte d'un lupus érythémateux systémique connu.

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

En cas de questions ou de cas difficiles (délai entre l'arrêt d'un traitement et conception, exposition à un traitement contre-indiqué), le site du centre de référence sur les agents pathogènes (CRAT) peut être consulté (http://www.lecrat.org).

Une corticothérapie supérieure à 10 mg/j est associée à une augmentation du risque d'hypertension artérielle, de diabète, de prééclampsie, d'oligo-amnios, de RCIU et de prématurité. Le risque infectieux est également plus important, en particulier le risque de réactivation de la toxoplasmose et du cytomégalovirus [1].

En relais des antivitamines K, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont privilégiées, le plus souvent en deux injections quotidiennes.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est souhaitable, notamment en cas de corticothérapie et/ou d'héparinothérapie.

Tableau 5-III **Surveillance clinique d'une grossesse lupique.**

Signes d'évolutivité du lupus et signes annonciateurs de toxémie gravidique/syndrome HELLP
Poids, TA, BU +++
Articulations
Lésions cutanées, ulcérations buccales, alopécie
Œdèmes des membres inférieurs
Douleurs thoraciques, barre épigastrique
Céphalées, acouphènes, phosphènes

BU : bandelette urinaire ; HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* ; TA : tension artérielle.

Tableau 5-IV **Surveillance biologique d'une grossesse lupique.**

Numération, plaquettes	Uricémie
Créatininémie	Transaminases
Protéinurie	Haptoglobine
C3 (voire CH50, C4)	Sérologie de la toxoplasmose si négative initialement
Anticorps anti-ADN	Glycémie, en particulier si corticothérapie

Tableau 5-V **Surveillance échographique d'une grossesse lupique.**

Échographie fœtale trimestrielle
Si biologie antiphospholipides : Doppler des artères utérines et de l'artère ombilicale aux alentours de 20 SA (puis éventuellement mensuel)
Si présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) : échocardiographie cardiaque fœtale tous les 15 jours entre 16 et 24 SA
Si présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) et antécédents de BAV ou d'une autre manifestation de lupus néonatal dans la fratrie : échocardiographie cardiaque fœtale toutes les semaines entre 16 et 24 SA

BAV : bloc auriculoventriculaire ; SA : semaines d'aménorrhée.
Le terme théorique d'une grossesse est de 41 SA, calculé à partir du premier jour des dernières règles puis « corrigé » lors de l'échographie du premier trimestre. Fait important à souligner, le terme anglo-saxon *weeks gestation* (WG) est synonyme de semaine d'aménorrhée (SA), contrairement à ce qu'aurait pu le laisser supposer une traduction littérale.

SURVEILLANCE

La surveillance doit être multidisciplinaire et comporte une évaluation clinique, biologique et échographique régulière et systématique (Tableaux 5-III à 5-V) à la recherche de signes évocateurs de poussée lupique, de pré-éclampsie ou de syndrome HELLP. Cette surveillance est généralement mensuelle, voire plus rapprochée en fin de grossesse.

ACCOUCHEMENT ET POST-PARTUM

Souvent, l'accouchement est programmé aux alentours de 38 SA, voire plus tôt selon les antécédents de la patiente et le risque de pré-éclampsie. L'aspirine est généralement interrompue vers 36 SA afin de permettre une analgésie péridurale dans de bonnes conditions. Ce délai est raccourci à 24-48 heures chez les patientes ayant un antécédent de thrombose artérielle car plusieurs cas de CAPS ont été observés au cours de cette période d'arrêt [4]. Le traitement par HBPM doit être interrompu de façon à organiser une fenêtre thérapeutique la plus courte possible. Dans certains cas (antécédent de thromboses, SAPL thrombotique), l'HBPM peut être relayée par une héparine non fractionnée afin de raccourcir encore un peu cette fenêtre thérapeutique. La surveillance du risque de poussée et du risque de syndrome HELLP doit être poursuivie au cours du post-partum. En présence d'une biologie antiphospholipides sans antécédent de thrombose, une HBPM à dose préventive devra être prescrite pendant 6 semaines en post-partum. Ensuite, un relais par aspirine sera proposé chez les patientes avec un SAPL obstétrical.

ALLAITEMENT

L'hydroxychloroquine (HCQ) peut être poursuivie sans risque de complications, notamment oculaires. Lorsque la posologie des corticoïdes est supérieure à 50 mg/j, il est recommandé d'espacer l'allaitement de 3 à 4 heures après la prise [1]. Concernant les antivitamines K, seule la warfarine est autorisée, sous couvert d'une supplémentation du nourrisson en vitamine K [6]. L'allaitement n'est pas recommandé sous immunosuppresseurs, mais il peut tout de même être autorisé sous azathioprine.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Centre de référence sur les agents pathogènes (CRAT) : http://www.lecrat.org/ accès 2013.
2. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis Rheum, 2005, *52* : 514-521.
3. Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Leguern V et al. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. Rev Méd Interne, 2012, *33* : 209-216.
4. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy : an experience of 13 cases. Rheumatology (Oxford), 2013, *52* : 1635-1641.
5. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SS-A/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation, 2012, *126* : 76-82.
6. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. Arthritis Rheum, 2009, *60* : 3091-3097.

Chapitre 6

Conduite à tenir devant une neutropénie

Sophie Park

On parle de neutropénie lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) est inférieur à 1 800/mm^3.

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

Pour s'orienter devant les causes diverses des neutropénies, il faut s'aider d'un examen clinique et d'un examen de la moelle.

La recherche d'une splénomégalie, d'un purpura vasculaire, d'arthralgies peut orienter le diagnostic vers un lupus ou une polyarthrite chronique.

Si ces signes sont absents, il faut avoir une idée de la durée de la neutropénie, de sa profondeur et de son évolution. La conduite à tenir est différente devant une neutropénie modérée (> 800/mm^3), latente ou une agranulocytose brutale. Il faut préciser auprès du patient les points suivants :

— la prise de médicaments ;
— l'exposition à des produits toxiques ou radiations ionisantes ;
— une infection virale récente ;
— le caractère continu, cyclique ou intermittent de la neutropénie.

L'aspect du myélogramme permet d'apprécier l'importance du compartiment granuleux, le compartiment prolifératif (myéloblastes, promyélocytes), la maturation (métamyélocytes) et les réserves (PNN), qui représentent environ 20 p. 100 des cellules médullaires, et d'évaluer le rapport de maturation métamyélocytes/(promyélocytes + myélocytes) normalement voisin de 1.

En fonction des résultats de la moelle, on peut s'orienter vers :

• une *insuffisance de la granulopoïèse* (aplasie ou dysplasie) :

— corpusculaire, lésion des progéniteurs granuleux ;

— congénitale héréditaire (insuffisance de prolifération comme dans la maladie de Kostmann ou anomalie de production comme la neutropénie cyclique) ;

— acquise (radiations ionisantes, chimiothérapie, benzène, médicaments ou idiopathique) ;

— extracorpusculaire : inhibiteurs des CFU-C, carences en vitamine B_{12}, acide folique, fer, infections bactériennes et virales.

• une *durée de vie écourtée des PNN* :

— corpusculaire : dysgranulopoïèse congénitale ou dysplasie ;

— extra-corpusculaire : a) immunologique, toxines microbiennes ; b) hypersplénisme, histiocytose maligne.

• une *entrave à la libération des PNN médullaires* (*myélokathexis*) :

— congénitale ;

— acquise : dysgranulopoïèse acquise due à des carences en vitamines, produits chimiques, immunologiques.

• une *margination excessive* (pseudo-neutropénie) :

— congénitale, souvent héréditaire ;

— acquise : cirrhose, gammapathies monoclonales, hyperthyroïdies ;

— infections virales et bactériennes.

NEUTROPÉNIES CONSTITUTIONNELLES

En médecine interne adulte, il est rare d'être confronté à une neutropénie constitutionnelle qui est diagnostiquée normalement dès l'enfance. Les deux neutropénies constitutionnelles à retenir sont la maladie de Kostmann et la neutropénie cyclique constitutionnelle. Mais il existe quelques cas adultes de neutropénie cyclique.

Maladie de Kostmann

La maladie de Kostmann se caractérise par une neutropénie chronique, profonde, inférieure en règle à $500/mm^3$, associée à diverses anomalies biologiques :

— monocytose ;

— éosinophilie ;

— thrombocytose ;

— syndrome inflammatoire avec hypergammaglobulinémie portant sur tous les isotypes des immunoglobulines.

La neutropénie est permanente, retrouvée dès la période néonatale, même si la symptomatologie est parfois d'apparition retardée. Il existe

différents modes de transmission génétique (autosomique récessive, dominante ou sporadique, diverses associations cliniques), en particulier avec un retard psychomoteur.

L'atteinte de la lignée granuleuse est l'anomalie médullaire prédominante et constitue un critère diagnostique. La forme la plus commune comporte un blocage de la granulopoïèse au stade promyélocyte, associé ou non à une hyperéosinophilie et à une transmission sur le mode sporadique. Les mécanismes de blocage de la granulopoïèse ne sont pas connus.

Un travail a mis en évidence, chez un patient, une mutation non-sens du récepteur du facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF) en COOH-terminal. Cette mutation inhibe la maturation granulocytaire terminale après transfection dans une lignée myéloïde murine.

La survie de ces patients, très compromise avant les années 1960, s'est notablement améliorée depuis les années 1970, grâce aux progrès de l'antibiothérapie parentérale curatrice et à la généralisation de l'antibiothérapie prophylactique. Les facteurs de croissance hématopoïétiques, comme le G-CSF, utilisés à partir de 1988, se sont révélés capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections. L'effet du traitement se maintient seulement pendant la durée d'administration. Il existe un risque de transformation leucémique.

Neutropénie cyclique

La neutropénie cyclique est caractérisée par une fluctuation régulière (cycle de 21 à 28 jours), associée à des fluctuations moins importantes des autres lignées sanguines. Ces patients présentent, lors du nadir des polynucléaires, une susceptibilité marquée aux infections, des aphtes buccaux et des douleurs abdominales. C'est une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante. Récemment, il a été découvert une mutation du gène de l'élastase (*ELA2*) localisé en 19p13.3. La mutation de cette enzyme qui est normalement synthétisée précocement dans les granules primaires accélère l'apoptose des précurseurs myéloïdes, résultant en une production cyclique.

Le traitement au long cours s'organise schématiquement autour de deux phases. La première de ces phases est une phase d'induction. L'objectif est ici d'acquérir une bonne connaissance des caractéristiques individuelles de la réponse au G-CSF. La durée de l'induction peut varier entre 1 à 4 mois selon la rapidité à obtenir une réponse et la stabilité de cette réponse.

Cette réponse est alors appréciée sur l'élévation du chiffre des polynucléaires (PNN > 1 000/mm^3) et sur l'amélioration clinique, au terme

d'une période de 15 jours, délai souvent utile pour voir se modifier la situation.

La dose quotidienne initiale recommandée est de 5 µg/kg par voie sous-cutanée. En l'absence de réponse après 15 jours, la dose quotidienne est augmentée par palier de 5 µg/kg. Si la réponse est au contraire rapide, voire excessive (PNN > 5 000/mm^3), il est logique de diminuer la dose de moitié.

Ainsi, pour un patient précis, cette démarche permet-elle de connaître la dose minimale quotidienne requise. Dans certains cas, il semble même possible d'administrer le médicament un jour sur deux seulement, voire moins souvent en cas de neutropénie intermittente.

PSEUDO-NEUTROPÉNIE

Il faut savoir que la pseudo-neutropénie par margination excessive des PNN est la cause la plus fréquente de neutropénie. Les PNN du sang sont accolés à la paroi des veinules et sont donc inaccessibles à la veinoponction. Ce phénomène peut accompagner une cause de neutropénie vraie de type infection virale, cirrhose, myélome, maladie de Waldenström, syndrome de Felty, anémie hémolytique auto-immune, hyperthyroïdie.

Ce phénomène peut être durable, mais la neutropénie est souvent modérée et ne se complique pas d'épisodes infectieux.

Le rapport cellules myéloïdes/érythroïdes dans la moelle est normal (3,5) et il en est de même des trois compartiments granuleux.

L'issue de sang des PNN de réserve médullaire, testée par une stimulation aux corticoïdes, est normale.

L'injection d'adrénaline 0,1 mg diluée dans 100 cc en 5 minutes, avec une NFS des PNN 5 minutes avant et 5 minutes après, est un test plus spécifique. On peut le remplacer par un test d'effort. Dans les pseudo-neutropénies, le chiffre s'élève de 60 à 200 p. 100, alors que dans les neutropénies vraies, ce chiffre reste stable.

NEUTROPÉNIES DE CAUSES DIVERSES

On peut évoquer les neutropénies de diagnostic facile, comme les neutropénies d'origine toxique ou d'origine infectieuse (virales, bactéries à Gram négatif, brucellose, BK, paludisme, toxoplasmose et leishmaniose).

Au cours d'endocrinopathies comme l'hypopituitarisme, la maladie d'Addison, l'insuffisance thyroïdienne et l'hyperthyroïdie, on peut rencontrer une neutropénie modérée qui cède avec le traitement de la maladie endocrinienne.

De façon anecdotique, on peut rechercher une carence en folates, en vitamines B_{12} et en fer chez les anorexiques.

D'autres causes évidentes sont mises en évidence lors d'infiltrations médullaires par des cellules malignes :

— leucémies aiguës ;
— syndromes lymphoprolifératifs ;
— leucémies lymphoïdes chroniques T ;
— leucémies à tricholeucocytes ;
— métastases médullaires ;
— myélodysplasie.

Ces neutropénies peuvent précéder de quelques années le tableau de myélodysplasie ; dans ce cas, elles s'accompagnent d'épisodes infectieux. Un caryotype médullaire peut aider à ce diagnostic.

NEUTROPÉNIES IMMUNOLOGIQUES

Les neutropénies immunologiques sont plus complexes et peuvent faire l'objet d'investigations plus poussées. Elles sont dues à la présence d'auto-anticorps anti-PNN dirigés contre des antigènes propres aux PNN, distincts des antigènes des globules rouges et du système HLA.

Les différentes méthodes pour les détecter sont les anti-IgG radiomarqués, la protéine A marquée par l'iode, les staphylocoques qui se fixent sur la portion Fc des IgG, les anti-IgM, l'immunofluorescence ou le titrage immuno-enzymatique utilisant un antigène absorbé (méthode ELISA).

On trouve sur les PNN de ces malades, une concentration élevée d'immunoglobulines (le plus souvent IgG), responsables de leur destruction. Il peut s'agir d'auto-anticorps ou de complexes immuns circulants. Le plus souvent, ces malades ont une maladie auto-immune associée comme une thyroïdite d'Hashimoto ou un syndrome de Felty. Malheureusement, la validité et la spécificité du dosage des anticorps anti-PNN ne sont pas connues dans les neutropénies auto-immunes du fait de la fixation non spécifique de certains complexes immuns circulants (CIC) sur les PNN, même dans les neutropénies d'origine centrale. En revanche, parallèlement au test de Coombs, direct et indirect, valable pour la lignée érythroïde, on peut, à partir du sérum du patient, isoler un anticorps dont on étudie la cible antigénique et, si les propres PNN du patient portent cet antigène, on peut affirmer le caractère auto-immun de la neutropénie. Les antigènes cibles connus sont NA-1, NA-2, CD11b/CD18.

Le traitement de ces neutropénies auto-immunes consiste à éviter les infections récurrentes et non nécessairement à augmenter le chiffre de neutrophiles.

SYNDROME DE FELTY

Le syndrome de Felty se caractérise par la tétrade neutropénie, prolifération de grands lymphocytes à grains, splénomégalie et arthralgies. La prévalence d'une leucémie *large granular lymphocte* (grand lymphocyte granuleux [LGL]) au cours du syndrome de Felty est vraisemblablement sous-estimée et la détection d'un composant monoclonal LGL devrait être systématiquement effectuée chez ces patients. La date de survenue d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) au cours d'une leucémie LGL est variable d'un patient à l'autre. Dans certains cas, la prolifération lymphocytaire monoclonale précède l'apparition des signes articulaires, alors que dans d'autres, elle peut être découverte simultanément ou même éclore quelques années plus tard. Les grands lymphocytes granuleux représentent 10 à 15 p. 100 des lymphocytes circulants, soit environ $220 \pm 40/mm^3$.

Les manifestations biologiques rencontrées au cours de la leucémie T LGL montrent que la plupart des patients sont neutropéniques. Le mécanisme de la neutropénie n'est pas encore clarifié. Il n'y a pas de parallélisme entre le degré de l'envahissement médullaire et la profondeur de la neutropénie. Un arrêt de la maturation myéloïde au stade myélocyte est parfois observé. Un effet inhibiteur de la population lymphoïde LGL sur la pousse des progéniteurs myéloïdes (CFU-GM) a rarement été démontré. Il a été observé, chez un patient présentant une absence de croissance des CFU-GM, que l'élimination de LGL par une déplétion T conduisait à la restauration d'une croissance in vitro des progéniteurs myéloïdes. La correction de la neutropénie par la ciclosporine parfois rapportée pourrait témoigner dans ce cas d'un probable processus immunologique sous-jacent. Néanmoins, le mécanisme immun de la neutropénie est douteux. Il existe fréquemment un taux élevé d'anticorps anti-PNN chez les patients présentant une leucémie LGL, mais leur spécificité est mise en cause par la présence quasi constante de complexes immuns circulants. La sécrétion de Fas-ligand soluble pourrait être l'un des mécanismes importants de la neutropénie.

Dans le cas du syndrome de Felty, le traitement proposé est la splénectomie. Le but est d'éliminer la destruction des PNN dans les cellules réticulo-endothéliales passant par les anticorps, le complément, les complexes immuns circulants. Le traitement spécifique de la prolifération LGL par le méthotrexate ou le cyclophosphamide (Endoxan®) entraîne une normalisation du chiffre des plaquettes. Le G-CSF peut être proposé, quitte à avoir une exacerbation des arthralgies.

CONDUITE PRATIQUE À TENIR DEVANT UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE

AGRANULOCYTOSE

L'agranulocytose se définit par un chiffre de PNN inférieur à $0,2 \times 10^9$/l.

Le risque est bactérien, augmenté de 100 fois. Ce risque augmente avec une profondeur de la neutropénie inférieure à $0,2 \times 10^9$/l.

L'agranulocytose est une urgence. Le risque est celui du choc septique.

Les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une agranulocytose sont :

— une fièvre élevée ;

— et/ou une angine ulcéronécrotique ou des ulcérations buccales ;

— et/ou toute infection sévère avec signes de mauvaise tolérance hémodynamique et/ou résistant à une antibiothérapie de première intention bien conduite.

Conduite à tenir devant une fièvre avec agranulocytose

En ville

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge doit être immédiate en milieu spécialisé.

À l'hôpital

Il faut distinguer :

— une *agranulocytose attendue*, survenant chez un malade ayant reçu une chimiothérapie ou un traitement pouvant induire une agranulocytose (téléphoner au service qui a administré la chimiothérapie) ;

— d'une *agranulocytose révélatrice* qui doit faire rechercher en première intention une prise médicamenteuse.

L'examen clinique répété recherche des foyers infectieux, des signes de mauvaise tolérance hémodynamique. Souvent très pauvre (du fait de l'absence de polynucléaires), il risque d'être faussement rassurant.

Toute fièvre, chez un patient agranulocytaire, supérieure à 38,3 °C nécessite une prise en charge immédiate en secteur spécialisé

Toute agranulocytose nécessite la pratique d'un myélogramme, qui met classiquement en évidence une aplasie de la lignée myéloïde avec

blocage de maturation au stade de promyélocytes. Parfois, une aplasie myéloïde totale.

La cause la plus fréquente en est médicamenteuse, d'origine toxique ou immuno-allergique.

L'attitude thérapeutique nécessite :

— l'arrêt immédiat du médicament ;

— l'isolement du patient en secteur stérile ou isolé (si possible) ;

— la pose d'une voie d'abord veineuse de bonne qualité ;

— un bilan clinique : apprécier l'hémodynamique, rechercher une atteinte pulmonaire, faire un examen buccal à la recherche d'une aphtose, un examen cutané ;

— un bilan infectieux comprenant : deux hémocultures à 30 minutes d'intervalle, un examen cyto-bactériologique des urines chez la femme, une radiographie de thorax, un prélèvement de tout foyer infectieux retrouvé cliniquement ;

— la mise en route d'une antibiothérapie à large spectre en cas de fièvre supérieure à 38,3 °C. Toute fièvre est synonyme de bactériémie, et le seul signe constant d'infection. Cette antibiothérapie est débutée immédiatement après la pratique des deux hémocultures. L'antibiothérapie est bactéricide et synergique et doit être efficace sur les bactéries à Gram négatif (colibacilles, *Klebsiella pneumoniæ*, *Pseudomonas æruginosa*).

Classiquement, on prescrit du tazobactam (Tazocilline®) 4 g 3 fois par jour et de la nétilmicine (Nétromicine®) 4 mg/kg en une injection en hospitalisation ou une céphalosporine de 3e génération (C3G) pour le patient qui peut être maintenu à domicile.

Une fois le médicament responsable identifié, le patient doit porter sur lui une carte indiquant qu'il ne doit plus le recevoir.

Diagnostic différentiel

• *Leucémie à promyélocytes* (LAM3). Diagnostic positif : promyélocytes anormaux sur le frottis de moelle avec corps d'Auer en fagots, translocation pathognomonique t(15;17) réarrangeant PML/RAR-α, CIVD ± fibrinolyse.

• *Neutropénie infectieuse*, où la neutropénie est la conséquence et non la cause de l'infection. Tableau septique grave.

En résumé

Trois volets ont été développés dans cette partie : diagnostique, infectieux, surveillance

• *Volet diagnostique* :

— enquête étiologique : prises médicamenteuses ;

— myélogramme ;
— interrompre tout traitement médicamenteux non indispensable.
• *Volet infectieux* :
— *en urgence* : antibiothérapie, débutée dès les prélèvements réalisés, et sans attendre leurs résultats : antibactérienne à large spectre, probabiliste et secondairement ajustée, en intraveineuse à doses adaptées ;
— *précédée* par hémocultures (trois séries), prélèvements de gorge, coprocultures, examen cytobactériologique des urines ;
— pose d'une voie veineuse ;
— cliché thoracique ;
— mesures d'isolement du malade.
• *Volet surveillance* : la surveillance est clinique et biologique. Déclaration au centre de pharmacovigilance. Fourniture au malade de la liste des médicaments contre-indiqués.

L'agranulocytose est responsable de 20 p. 100 de décès, du fait, soit du retard thérapeutique, soit des comorbidités associées.

NEUTROPÉNIE POST-CHIMIOTHÉRAPIE

La neutropénie expose au risque d'infection bactérienne et mycotique. Le risque est faible au-dessus de 1 000 cellules/mm^3, il augmente modérément entre 1 000 et 500 cellules/mm^3 et devient très important au-dessous de 500/mm^3.

Les germes émergents pendant une neutropénie sont en majorité les infections à Gram positif (*Streptococci viridans*, enterocoques) du fait de la rupture de la barrière muqueuse oropharyngée, de l'utilisation croissante d'anti-acides et de fluoroquinolones prophylactiques. La première ligne d'antibiothérapie associe donc une C3G et un aminoside. L'utilisation de la vancomycine en première intention n'est pas licite. Les staphylocoques coagulase-négatifs surviennent, en général, tardivement, lorsque les barrières cutanée et intestinale sont altérées. Le temps d'action des antibiotiques est de 3 jours ; aussi, à moins que le patient ne continue à être fébrile au bout de 48 heures, n'y a-t-il pas lieu de changer la première ligne d'antibiothérapie.

En deuxième ligne, on va cibler les *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* non multisensibles, en associant la ceftazidime amikacine, en ajoutant la vancomycine s'il y a des arguments en faveur d'une infection à staphylocoque méthicilline-résistant (cathéters, lésions cutanées).

Si la fièvre persiste, on évoque plusieurs hypothèses :
— une infection non bactérienne, un site infecté difficile d'accès pour les antibiotiques, une surinfection par un autre germe résistant, un sous-dosage des antibiotiques, une porte d'entrée non stérilisée, localisation secondaire ;

— les infections fongiques qui ont évolué ces dernières années. L'incidence des *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* a baissé alors que *C. glabatra* et *C. krusei* résistants aux azolés ont émergé. De même, les aspergilloses non fumigatus, comme *Aspergilus* spp., ou d'autres comme *Fusarium* spp. et *Zygomycetes* sont plus fréquents.

En revanche, les armes thérapeutiques se sont diversifiées. À côté des polyènes (amphotéricine B désoxycholate, et dérivés [formules lipidiques, liposomiales]) et des triazolés (fluconazole, itraconazole) classiques, on dispose du voriconazole et des échinocandines (caspofungine). Le voriconazole agit en inhibant la synthèse de l'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique. Il a été montré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B dans les aspergilloses pulmonaires invasives et il serait également aussi efficace que l'amphotéricine B liposomiale dans le traitement empirique des neutropénies fébriles. Les effets secondaires du voriconazole sont hépatiques, cutanés et visuels. Il faut faire attention aux médicaments associés au voriconazole car son métabolisme implique le cytochrome P450. La caspofungine appartient à une nouvelle classe d'antifongiques dont les propriétés sont d'inhiber la synthèse du β1,3-D-glucane, composant essentiel de la paroi fongique. Son spectre est plus étroit que le voriconazole (pas d'action contre les cryptocoques, *Fusarium* et *Trichosporon*), mais une étude randomisée a montré sa supériorité sur l'amphotéricine B dans les candidoses invasives.

En prophylaxie primaire, on préconise le fluconazole oral pour les patients qui sont susceptibles de développer une candidose, et le voriconazole pour ceux qui vont développer une aspergillose.

En prophylaxie secondaire, la démarche est la même, mais plus précoce, en optimisant les dosages.

Empiriquement, on peut inclure l'amphotéricine B ou ses dérivés liposomiaux ou le voriconazole.

En traitement curatif d'une infection documentée, on peut proposer les polyènes en intraveineuse ou la caspofungine pour les candidoses et les triazolés comme le voriconazole pour les aspergilloses. Des associations de deux ou trois antifongiques sont actuellement testées.

Il ne faut pas oublier la neutropénie en elle-même. La durée de la neutropénie peut être raccourcie par l'injection quotidienne de facteurs de croissance G-CSF.

Chapitre 7

Conduite à tenir devant une déshydratation

Adrien Bouglé et Alain Cariou

La déshydratation constitue un trouble commun à toute la pathologie médicale et chirurgicale. Une bonne connaissance de critères diagnostiques simples, cliniques et biologiques, permet l'instauration d'un traitement bien adapté.

NOTIONS PHYSIOLOGIQUES DE BASE

L'homme est composé majoritairement d'eau et le maintien d'une teneur normale de l'organisme en eau est une condition de la vie. Soumis à des contraintes extérieures qui pourraient retentir sur l'homéostasie du milieu intérieur, l'organisme s'adapte de manière extrêmement précise grâce au fonctionnement rénal, lui-même sous la dépendance d'une étroite régulation hormonale. À l'état physiologique, ce système est remarquablement rapide et efficace. La déshydratation ne peut résulter que de deux phénomènes :

— soit à l'intervention de facteurs extrarénaux : le plus souvent, il s'agit de déperditions anormales (digestives, cutanées ou respiratoires), accompagnées d'une adaptation du volume et de la composition des urines ;

— soit à un trouble rénal, par lésion directe du rein ou par dérèglement du système hormonal de contrôle, le volume et la composition des urines contribuant alors à créer, à maintenir ou à aggraver la déshydratation.

Le fil conducteur de l'analyse physiopathologique est la natriurèse. Elle doit être mesurée dès l'admission du malade, conjointement à l'ionogramme plasmatique. Confrontée avec l'état d'hydratation (apprécié cliniquement), la natriurèse permet de juger du caractère approprié ou non du fonctionnement tubulaire rénal et orientera l'enquête.

SCHÉMA PHYSIOPATHOLOGIQUE

On distingue arbitrairement deux types de déshydratation, intracellulaire et extracellulaire.

Une *déshydratation extracellulaire* est secondaire à une perte iso-osmotique d'eau et de sodium et correspond à une baisse du pool total de sodium. Il n'existe pas de modification de l'hydratation intracellulaire. La principale complication d'une déshydratation extracellulaire est la baisse du volume sanguin circulant, pouvant aboutir à une hypoperfusion tissulaire.

Une *déshydratation intracellulaire* est la conséquence d'une hyperosmolalité hypertonique secondaire à une hypernatrémie vraie. La gravité d'une hypernatrémie est liée à son retentissement cérébral.

CRITÈRES DE JUGEMENT

Aucune mesure d'espace liquidien par méthode de dilution n'est réalisable dans la pratique courante. La quantification d'une déshydratation se fait donc essentiellement sur la base de données indirectes, fournies par l'examen clinique et par quelques données biologiques simples. Trois éléments sont indispensables pour comprendre l'origine de la déshydratation et gérer sa prise en charge thérapeutique :

— l'*osmolalité plasmatique* (osmolalité calculée = natrémie [mmol/l] × 2 + urée [mmol/l] + glycémie [mmol/l] = 290), car les seuls signes cliniques sont insuffisants pour affirmer l'existence d'une déshydratation ;

— le *poids*, car toute déshydratation comporte une variation du poids (par comparaison avec le poids antérieur) ;

— la *diurèse* et l'*estimation du rapport U/P osmolaire*, qui démontreront la responsabilité ou l'innocence du rein dans la genèse de la déshydratation.

Outre ces trois paramètres, la réponse homéostatique du rein à la déshydratation comporte un ensemble de signes correspondant, dans sa forme globale, au tableau clinicobiologique d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ce tableau associe à des degrés divers une oligurie, une natriurèse faible (< 10 mmol/j), une hyperosmolalité urinaire (rapport U/P osmotique > 2), une concentration uréique urinaire élevée (rapport U/P uréique > 15) et une élévation modérée de la créatinine plasmatique, avec un rapport plasmatique urée/créatinine anormalement élevé (> 100 en expression molaire).

À l'inverse, les signes traduisant la responsabilité (ou au moins la participation) du rein dans la survenue de la déshydratation sont opposés à ceux décrits ci-dessus : la diurèse est normale ou abondante (> 1 000 ml/j), la natriurèse est élevée (> 30 mmol/j), la concentration uréique urinaire faible (avec un rapport U/P uréique < 10). Ces signes doivent faire évoquer un mécanisme de fuite sodée urinaire (anomalie primitivement rénale, prise de diurétiques, hypoaldostéronisme).

PRINCIPAUX SIGNES

Les signes cliniques de déshydratation intracellulaire (perte de poids, sécheresse des muqueuses, fièvre, troubles neuropsychiques, coma) ne s'observent que chez un sujet incapable de ressentir, d'exprimer ou de satisfaire une intense sensation de soif, dont la satisfaction amènerait la correction ou préviendrait toutes les autres manifestations. Biologiquement, la déshydratation intracellulaire se traduit par une hyperosmolalité plasmatique (> 300 mOsm/kg d'eau) et une hypernatrémie (> 145 mmol/l).

Les signes cliniques de déshydratation extracellulaire comportent un pli cutané persistant (région sous-claviculaire), une hypotonie des globes oculaires, un réseau veineux superficiel peu visible (jugulaires plates) et une baisse de la pression artérielle (avec hypotension orthostatique). Biologiquement, il existe une hémoconcentration (élévation de l'hématocrite et de la protéinémie).

En cas de déshydratation globale, les signes de déshydratation cellulaire s'associent à ceux d'une déshydratation extracellulaire. En pratique, le diagnostic est généralement fait en présence de l'association d'une hyperosmolalité plasmatique et de signes d'hypovolémie.

PRINCIPALES CAUSES DE DÉSHYDRATATION

• Lors d'une *déshydratation intracellulaire* pure, la perte d'eau est soit d'origine rénale (diabète insipide central, arrêt brusque de l'ingestion d'eau chez un potomane, diabète insipide néphrogénique héréditaire ou acquis), soit d'origine respiratoire (patients comateux, intubés ou trachéotomisés exposés à une atmosphère chaude et sèche).

• Une *déshydratation extracellulaire* résulte d'une perte iso-osmotique d'eau et de sodium. Cette perte de sodium peut avoir une origine extrarénale (digestive, cutanée ou par création d'un « troisième secteur ») ou rénale (insuffisance surrénale, prise de diurétiques, affections rénales organiques).

• Enfin, les situations aboutissants à une *déshydratation globale* sont celles qui sont observées lorsqu'il existe des pertes associées d'eau et de sodium, la perte d'eau étant supérieure à celle de sodium relativement à l'isotonicité extracellulaire. Ces pertes d'eau et de sodium peuvent être d'origine rénale (diurèse osmotique, levée d'obstacle, hyperosmolarité) ou extrarénale (digestive ou sudorale).

TRAITEMENT

Le traitement de la déshydratation comporte trois volets essentiels et s'accompagne d'une surveillance adaptée à la gravité de la situation.

CORRECTION DE LA CAUSE

C'est l'élément essentiel du traitement sans lequel la compensation de la perte hydrique ne peut être que transitoirement efficace. Ses modalités sont multiples et dépendent du mécanisme à l'origine de la déshydratation (antipyrétiques, traitement par desmopressine d'un diabète insipide, insulinothérapie en cas d'acidocétose diabétique, arrêt d'un traitement par diurétiques…).

COMPENSATION DES PERTES INSENSIBLES TOTALES

Elle doit prendre en considération les pertes insensibles quotidiennes normales (500 ml/j), la diurèse (qui doit être mesurée) et les pertes insen-

sibles anormales (sudation, vomissements, diarrhée…). Ainsi, en cas de fièvre, faut-il prévoir d'apporter 500 ml par degré au-dessus de 37 °C.

CORRECTION DU DÉFICIT HYDRIQUE

Cette correction doit être progressive pour prévenir la survenue de complications iatrogènes neurologiques graves. L'apport se fait de façon préférentielle par voie entérale (sonde gastrique éventuellement) en l'absence de troubles neurologiques et seulement si la déshydratation est peu importante. Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à la voie intraveineuse. Dans certaines situations (rares), la voie sous-cutanée est possible mais seulement lorsque la quantité à apporter est faible (inférieure ou égale à 2 000 ml/j). Le volume à perfuser peut être estimé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Volume à perfuser (en litres)} = (\text{poids} \times 0{,}6) \times ([\text{natrémie observée}/140] - 1)$$

Ainsi, si la natrémie est mesurée à 168 mmol/l chez un sujet qui pèse 65 kg, le volume à perfuser est-il de 7,8 litres. Cette équation fournit une estimation utile mais qui doit être replacée dans le contexte clinique. Le volume liquidien doit être réparti sur 48 heures.

En cas de déshydratation intracellulaire pure

C'est une situation rare, ne comportant pas de signe d'hypovolémie, et au cours de laquelle l'apport liquidien peut être dépourvu de sodium. Le soluté utilisable consiste en du sérum glucosé isotonique à 5 p. 100.

En cas de déshydratation extracellulaire

Le traitement consiste en l'apport de soluté salé isotonique (NaCl 0,9 p. 100) par voie intraveineuse. La quantité de volume à perfuser dépend de la profondeur de la déshydratation mais, globalement, la quantité de sodium à apporter sur les 24 premières heures doit être d'au moins 9 à 18 grammes (soit 1 000 à 2 000 ml). En cas de collapsus compliquant l'hypovolémie, on peut avoir recours à un remplissage vasculaire plus rapide, de l'ordre de 1 000 ml en 20 minutes de sérum salé isotonique. Ce remplissage vasculaire peut être renouvelé si le collapsus persiste ; au-delà, il convient de faire appel à une prise en charge en milieu de soins intensifs. L'usage de colloïdes de synthèse tels les hydroxyéthyl-amidons ne semble pas devoir être recommandé au vu des dernières données de la littérature, notamment

du fait d'une toxicité rénale. L'utilisation de sérum salé hypertonique reste à ce jour non conseillée ou réservée à des situations cliniques très précises, en milieu de réanimation.

En cas de déshydratation globale

Le traitement doit associer impérativement un apport intraveineux d'eau et de sodium par sérum salé isotonique (NaCl 0,9 p. 100). La correction isolée des pertes hydriques risque de majorer l'hypovolémie (par transfert d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire). C'est le cas en particulier lors du traitement d'une acidocétose diabétique au cours duquel l'insulinothérapie intraveineuse est associée à une perfusion de sérum salé isotonique (NaCl 0,9 p. 100).

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

La surveillance clinique doit être étroite (état de conscience, température, paramètres hémodynamiques). En cas d'hypernatrémie importante, une surveillance biologique rapprochée est impérative. La vitesse de correction recommandée est comprise entre 0,5 et 1 mmol/l par heure de traitement (sans dépasser 10 à 12 mmol/l par 24 heures). Dans certains cas (sujets fragiles, troubles neurologiques ou hémodynamiques sévères, cause non élucidée), la prise en charge doit s'effectuer en milieu de réanimation. Une hypernatrémie supérieure ou égale à 180 mmol/l est classiquement de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Le diagnostic et la prise en charge des déshydratations reposent sur des critères clinicobiologiques relativement simples. La réponse rénale permet de différentier les causes extrarénales des causes rénales et d'adapter ainsi le traitement symptomatique et spécifique.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med, 2000, *342* : 1493-1499.
2. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med, 2000, *342* : 1581-1589.
3. Offenstadt G, Guglielminotti J. Dysnatrémies. *In* : Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation médicale. Paris, Masson, 2001 : 1281-1286.

Chapitre 8

Conduite à tenir devant une adénopathie

Sophie Park

DÉFINITION

L'adénopathie est l'augmentation du volume de ganglions lymphatiques, isolée ou limitée à une aire ganglionnaire.

Les diagnostics différentiels sont :

— un lipome, de consistance molle ;

— des glandes sous-maxillaires et les kystes congénitaux dits épidermoïdes dans la région cervicale ;

— un hidrosadénite en région axillaire ;

— une hernie en région inguinale.

Le caractère persistant et non expliqué d'une adénopathie impose un prélèvement ganglionnaire cytologique et biopsique. Si la ponction est purulente, un prélèvement bactériologique est nécessaire.

CONDITIONS D'UN PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement cytologique d'une adénopathie superficielle obtenu après ponction à l'aiguille fine, souvent réalisé dans un premier temps, permet d'orienter le diagnostic.

Le matériel prélevé par biopsie, dans la majorité des cas, est obtenu après biopsie chirurgicale d'un ganglion superficiel, ou par ponction-biopsie d'une adénopathie profonde après repérage tomodensitométrique et/ou échographique.

Le prélèvement doit être réalisé dans un centre de référence où il pourra être conditionné pour la réalisation de techniques complémentaires.

PONCTION GANGLIONNAIRE

La ponction ganglionnaire d'une adénopathie superficielle est pratiquée à l'aide d'une aiguille fine et courte, sans aspirer, permettant d'obtenir suffisamment de suc ganglionnaire pour réaliser des frottis sur lames qui sont ensuite séchés à l'air et colorés.

La ponction ganglionnaire permet une analyse cytologique et éventuellement bactériologique en cas de pus. Elle oriente les examens complémentaires en cas de biopsie.

BIOPSIE GANGLIONNAIRE

La biopsie ganglionnaire est un acte chirurgical, pratiqué sous anesthésie générale, au cours duquel on prélève l'ensemble du ganglion repéré. Cette opération doit être distinguée du curage ganglionnaire qui est l'ablation d'une chaîne ganglionnaire et qui n'est pas justifié sauf indication carcinologique précise. Il est important d'éviter la biopsie des ganglions inguinaux si l'on a le choix, car ils sont souvent le siège de remaniements scléreux.

Au bloc opératoire, le prélèvement placé sur une compresse stérile non tissée, bien imprégnée de sérum physiologique doit parvenir le plus rapidement possible dans le laboratoire d'anatomie pathologique qui se chargera de répartir le prélèvement (cytogénétique, congélation, biologie moléculaire).

Lorsqu'une pathologie lymphomateuse est suspectée, l'analyse extemporanée n'a pas de valeur diagnostique et n'est pas indiquée.

Des empreintes ou appositions ganglionnaires sont réalisées par le laboratoire à partir d'une section d'un fragment à l'état frais apposée sur des lames ; elles permettent des analyses cytologiques et cytogénétiques en hybridation de fluorescence in situ (FISH).

BIOPSIE À L'AIGUILLE

Réalisée après repérage tomodensitométrie et/ou échographique d'adénopathies profondes, le matériel est recueilli sur une lame pour effectuer des empreintes cytologiques, puis placé dans un liquide fixateur. Chaque fois que cela est possible, l'un des fragments est posé sur une compresse non tissée humide pour congélation dans l'azote liquide.

CAUSES DES ADÉNOPATHIES LOCO-RÉGIONALES

ADÉNOPATHIES SUPERFICIELLES

Que les adénopathies loco-régionales superficielles soient récentes ou chroniques, elles sont le reflet d'une atteinte de leur territoire physiologique de drainage lymphatique.

Infections dans le territoire de drainage

Les adénopathies liées à des infections dans le territoire de drainage sont, le plus souvent, régressives après le traitement.

Les adénopathies maxillaires et les adénopathies cervicales hautes sont le reflet d'infections dentaires ou dans les foyers ORL. Les adénopathies axillaires et les adénopathies inguinales, quant à elles, sont causées par des plaies, des furoncles, des panaris, des abcès, une dermatose chronique, une acné surinfectée, des lésions de grattage, une phlébite, des lésions de la verge ou du canal anal.

Infections sans point de départ évident dans le territoire de drainage

La toxoplasmose, la tuberculose et la maladie des griffes du chat sont des infections qui n'ont pas de point de départ évident dans un territoire de drainage.

Pathologie maligne

Les adénopathies peuvent être des métastases ganglionnaires locales de cancer. Selon les territoires de drainage, on peut dresser une liste des cancers liés :

— ganglion jugulocarotidien : cancer ORL, cancer de la thyroïde, cancer de la langue ;

— ganglion sus-claviculaire, droit ou gauche : cancer abdominal ou pelvien, cancer du sein ;

— ganglion axillaire : cancer du sein ;

— ganglion inguinal : cancer des organes génitaux externes, cancer du canal anal ;

— quel que soit le territoire de drainage : mélanome.

Les adénopathies peuvent être dues à une atteinte primitive maligne du tissu lymphoïde : maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.

ADÉNOPATHIES PROFONDES

Adénopathie médiastinale

Elle est de découverte fortuite lors d'un examen radiologique standard. Il convient de rechercher avec le plus grand soin l'existence d'autres adénopathies car il ne s'agit pas, a priori, d'une maladie réactionnelle. Il est également conseillé de rechercher une sarcoïdose, une tuberculose et une pathologie maligne.

Adénopathie intra-abdominale

L'origine la plus probable d'une adénopathie intra-abdominale est tumorale (lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin ou métastase d'une tumeur solide).

L'origine peut aussi être infectieuse (maladie de Whipple par exemple).

CAUSES DES POLYADÉNOPATHIES

LE PLUS SOUVENT D'ORIGINE INFECTIEUSE

Se référer au chapitre sur les adénopathies infectieuses.

POLYADÉNOPATHIES D'ORIGINE TUMORALE

Les adénopathies multiples évoquent une origine hématogène. Le diagnostic va donc être essentiellement orienté par l'hémogramme.

L'hémogramme peut montrer :

— une *hyperlymphocytose* : la cytologie, l'immunophénotypage et l'électrophorèse des protéines sanguines peuvent orienter vers une leucémie lymphoïde chronique B, des leucémies prolymphocytaires, des lymphomes leucémisés ou la maladie de Waldenström.

— des *blastes* : il faut alors faire le diagnostic de leucémie aiguë en pratiquant un myélogramme.

— une *pancytopénie* : l'hypothèse d'une leucémie aiguë, aussi bien lymphoblastique que myéloïde (LAM4 ou LAM5), ou d'un lymphome est la plus probable.

Quand les adénopathies sont *symétriques*, il faut évoquer la leucémie lymphoïde chronique et, lorsqu'elles sont *asymétriques*, on évoque les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin et les métastases de cancer.

Chapitre 9

Conduite à tenir devant un myélome et une gammapathie monoclonale

Sophie Park

CONDUITE À TENIR DEVANT UN PIC À L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES

L'électrophorèse des protéines sériques consiste à faire migrer les protéines du sérum sur un gel d'agarose, puis à les différencier en fonction de leur poids et de leur charge électrique. C'est le meilleur examen qui reflète la quantité d'immunoglobine (Ig) monoclonale (surtout ne pas demander de dosage pondéral des Ig pour le suivi des myélomes).

Les critères d'une immunoglobuline monoclonale reposent sur une homogénéité de charge et une mono-isotypie avec une unique chaîne légère mise en évidence en immunofixation.

L'immunofixation repose sur le principe du Western-blot, on fait migrer des protéines sur un gel de nitrocellulose et l'on y ajoute des anticorps spécifiques de la chaîne lourde μ, α ou γ (ε ou δ à la demande spécifique) et de la chaîne légère λ ou κ. Il y a alors précipitation de la protéine monoclonale par l'anticorps multivalent considéré. La révélation se fait avec un colorant des protéines.

Ainsi tout pic migrant en β_2 ou en gammaglobuline justifie-t-il une immunofixation. En revanche, une augmentation des α_1 ou α_2 ne nécessite pas d'immunofixation.

Le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale est défini lorsque l'immunofixation met en évidence une seule bande. Le caractère monoclonal se définit sur la présence d'une seule chaîne légère en excès.

QUE FAIRE DEVANT UN PIC MONOCLONAL ?

Il faut *caractériser le pic monoclonal par immunofixation* : il peut s'agir d'une IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. La présence d'un pic monoclonal ne signifie pas la malignité, d'autres circonstances peuvent expliquer un pic monoclonal telles que :

— les MGUS (*monoclonal gammapathy of unknown significance*) ;

— les déficits immunitaires du type VIH, greffe de moelle, immunosuppresseurs ;

— les infections par des virus lymphotropes comme le virus de l'hépatite B ou C avec cryoglobulinémie ;

— les maladies systémiques du type lupus ou polyarthrite rhumatoïde.

On peut également retrouver un pic monoclonal en dehors du myélome dans les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes non hodgkiniens de faible grade (Figure 9-1).

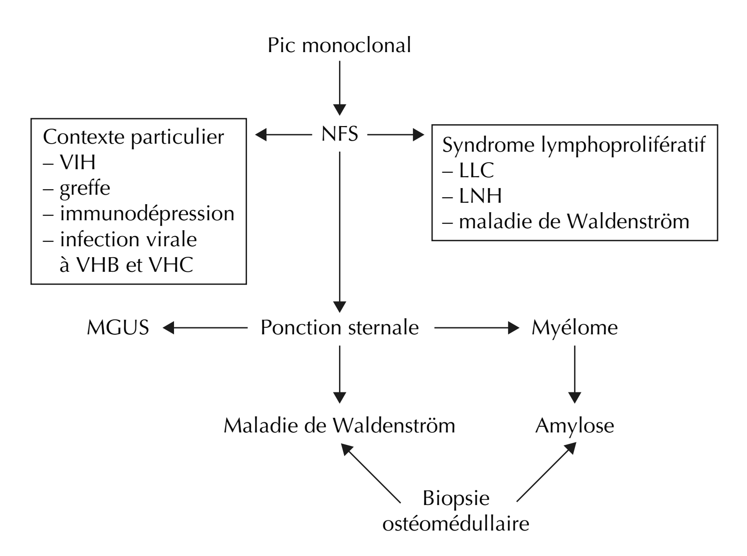


Figure 9-1 **Causes du pic monoclonal.**

MGUS

Elle se définit par la persistance d'un pic inférieur à 30 g/l en IgG ou inférieur à 20 g/l en IgA avec une plasmocytose inférieure à 10 p. 100, sans retentissement osseux, métabolique, rénal, ni insuffisance médullaire.

Elle est caractérisée par une progression régulière et linéaire du risque de transformation en myélome de 1 p. 100 par an (11 p. 100 à 10 ans, 25 p. 100 à 20 ans).

MYÉLOME

DÉFINITION

C'est une prolifération de plasmocytes malins, monoclonaux produisant une immunoglobuline monoclonale. L'âge moyen de diagnostic est de 65 ans.

Il faut y penser devant :

— des douleurs osseuses, lombalgies et fractures pathologiques ;

— une altération de l'état général avec une hyperprotéinémie, une vitesse de sédimentation (VS) élevée, une hypercalcémie, une protéinurie, un pic monoclonal à l'électrophorèse ;

— une insuffisance médullaire ;

— des infections avec hypogammaglobulinémie ;

— une insuffisance rénale ;

— des signes neurologiques avec un syndrome du canal carpien, une neuropathie périphérique ou un dysfonctionnement du système autonome.

Les *critères diagnostiques* de myélome sont (deux suffisent) :

— l'immunoglobuline monoclonale ;

— les lésions osseuses caractéristiques ;

— la plasmocytose médullaire supérieure à 10 p. 100.

Examens complémentaires à visée diagnostique

Les examens complémentaires à réaliser pour poser le diagnostic sont :

— une *radiographie de squelette* : crâne, bassin, rachis, thorax, humérus et fémurs (la scintigraphie osseuse n'a pas d'intérêt) ;

— un *myélogramme* : les plasmocytes sont souvent anormaux, de taille augmentée ou avec un noyau à chromatine fine et nucléolée, des

mitoses (alors que les plasmocytes ont un très faible index mitotique, ce qui explique les échecs de caryotype et la nécessité de la technique FISH [*fluorescent in situ hybridization*] qui permet de peindre les chromosomes en interphase avec des sondes fluorescentes) ;

— une *recherche de protéine de Bence-Jones* dans les urines.

Si la plasmocytose est supérieure à 10 p. 100, avec des lésions osseuses, c'est alors un myélome.

Examens pour évaluer le retentissement

Il faut effectuer un examen métabolique : calcium et phosphore sanguins, créatininémie et protéinurie des 24 heures.

Examens à visée pronostique

Les examens à visée pronostique sont la mesure de la protéine C réactive (CRP) et de la β_2-microglobuline.

Il faut également réaliser des caryotypes et une étude de FISH car les translocations t(4;14) et la délétion (17p) sont de mauvais pronostic alors que les caryotypes hyperdiploïdes sont de bon pronostic.

Quelle est la place de l'IRM médullaire ?

Elle est indiquée dans les myélomes de stade I, pour avoir des arguments en faveur d'une évolution qui indiquerait le traitement : compression médullaire à éliminer ou épidurite.

CLASSIFICATION DE SALMON ET DURIE

Stade I	Stade II	Stade III
Hb > 10 g/dl	Intermédiaire	Hb < 8,5 g/dl
Ca < 3 mmol/l		Ca > 3 mmol/l
Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire		Lésions osseuses multiples
IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l BJ dans les urines < 4 g/24 h		IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l BJ dans les urines > 12 g/24 h

BJ : protéine de Bence-Jones ; stade A : fonction rénale conservée < 160 µmol/l ; stade B : insuffisance rénale > 160 µmol/l.

INDEX PRONOSTIQUE ISS (*INTERNATIONAL STAGING SYSTEM*) EN FONCTION DE L'ALBUMINE ET DE LA β_2-MICROGLOBULINE

Stade I	Stade II	Stade III
β_2-m < 3,5 mg/l	Ni stade I, ni stade II	β_2-m > 5,5 mg/l
Albumine > 35 g/l		

PIÈGES

• *Plasmocytome solitaire* : une tumeur unique extramédullaire (os ou tissus mous) avec, le plus souvent, une dysglobulinémie, mais la moelle est normale sans excès de plasmocytes.



Attention

Lorsqu'on a un plasmocytome des tissus mous avec une plasmocytose médullaire, on parle déjà de myélome.

• *Myélome à chaîne légère* : l'immunoglobuline monoclonale est incomplète et composée uniquement de chaînes légères qui passent dans les urines sans être détectables dans le sang. L'immuno-électrophorèse est alors le meilleur examen pour la détecter.

• *Myélome non excrétant* : l'immunoglobuline monoclonale est intraplasmocytaire et l'on n'a donc pas d'immunoglobuline monoclonale en périphérie. Les critères de diagnostic sur les lésions osseuses sont la plasmocytose médullaire et la néphélométrie des chaînes légères libres sériques.

• *Leucémie à plasmocytes* : la plasmocytose circulante est supérieure à 2 g/l ou à 20 p. 100 avec souvent des éléments plasmablastiques. Cette forme est agressive, le pronostic mauvais. Elle peut survenir d'emblée ou secondairement dans l'évolution du myélome.

• *Myélome à deux pics à l'immunofixation* : cette forme est possible en cas de biclonalité.

COMPLICATIONS

Les complications du myélome peuvent être :

• *Osseuses* : fractures pathologiques, tassement vertébral pouvant entraîner une paraplégie, hypercalcémie aiguë pouvant être à l'origine de coma.

• *Hématologiques* : insuffisance médullaire, notamment l'anémie.
• *Rénales* :
— tubulopathies : dans 30 p. 100 des cas, cylindres myélomateux qui précipitent en milieu acide avec la protéine de Tamm-Horsfall dans les tubes distaux. Dans 1 p. 100 des cas (donc très rare), tubulopathie proximale correspondant au syndrome de Fanconi avec glycosurie, amino-acidurie, hyperphosphaturie et hypokaliémie, on doit donc évoquer le diagnostic au cours d'un myélome avec un profil phosphocalcique d'ostéomalacie secondaire ;
— maladies par dépôts viscéraux donnant des glomérulopathies : dans 30 p. 100 des cas, amylose AL avec une prédominance des chaînes λ ; le reste des cas se partage entre la maladie de Randall (avec des dépôts des grains amorphes denses aux électrons au niveau des membranes basales avec une prédominance des chaînes κ) et le rein de cryoglobulinémie avec des dépôts microtubulaires.

INDICATIONS DE LA BIOPSIE RÉNALE

Il existe plusieurs indications à une biopsie rénale :
— pour établir la cause d'une insuffisance rénale sans composant monoclonal évident ;
— pour les néphropathies de type tubulo-interstitielles aux facteurs multiples ;
— pour identifier le type de glomérulopathie lorsque la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h avec une prédominance d'albumine (amylose ou maladie de Randall).
• *Infectieuses* : du fait de l'hypogammaglobulinémie et des complications de la corticothérapie.
• *Amylose* : 5 à 15 p. 100 des cas avec atteinte des glandes salivaires (intérêt de la biopsie des glandes salivaires accessoires), cardiaque (insuffisance cardiaque, troubles du rythme graves menant à l'arrêt cardiaque), rénale, oculaire, digestive avec hémorragies digestives, macroglossie avec parfois nécessité de trachéotomie.
• Liées à l'*immunoglobuline monoclonale* :
— cryoglobulines (nécroses des extrémités) ;
— agglutinines froides avec une anémie hémolytique auto-immune ;
— neuropathies avec anticorps anti-MAG ;
— syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, composant monoclonal [*M component*], anomalies cutanées [*skin*]).
Les complications du myélome multiple sont réunies en un acronyme CRAB (calcémie, rein, anémie et os [*bone*]) et sont une indication à un traitement du myélome multiple.

TRAITEMENT

Première ligne

• *VTD* (bortézomib J1, J4, J8, J11, thalidomide, dexaméthasone) : chimiothérapie de référence ou VRD (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) testé dans le cadre de protocole, chez les sujets jeunes, avec prophylaxie antithrombotique par aspirine ou HBPM. Surveillance des neuropathies.

• *MPT* : melphalan 6 à 10 mg/m^2, prednisone 60 mg/m^2 pendant 4 jours et thalidomide 100 mg/j chez personnes âgées de plus de 70 ans (avec variante ajoutant du cyclophosphamide en intraveineux) avec prophylaxie antithrombotique par aspirine ou HBPM ou VMP (bortézomib J1, J7, J14, J21 avec un rythme hebdomadaire pour diminuer la neurotoxicité, thalidomide, prednisone) chez les personnes âgées.

• Autogreffe de cellules souches périphériques avec du melphalan 200 mg/m^2 (pas d'intérêt de l'irradiation totale du corps [TBI : *total body irradiation*] qui est toxique et qui donne des résultats équivalents au melphalan 200 mg/m^2). Cette autogreffe est indiquée chez les patients de moins de 65 ans, tôt, sans attendre plusieurs lignes de chimiothérapie, pour améliorer la qualité de vie. L'intérêt de la double autogreffe (deuxième greffe dans les trois mois) est démontrée pour les patients n'ayant pas bien répondu après une première autogreffe. Il faut adapter le conditionnement à l'insuffisance rénale (melphalan 140 mg/m^2).

• *Traitement de consolidation*, puis d'entretien après autogreffe (VRD ou lénalidomide seul).

Lignes ultérieures

• *DECP* (dexaméthasone, étoposide, cyclophosphamide), *PAD* (bortézomib, adriamycine, dexaméthasone) ou autres polychimiothérapies ou nouveau inhibiteurs du protéasome ou pomalidomide (analogue du lénalidomide).

• *Allogreffe* ou *allogreffe à conditionnement atténué* : effet *graft versus myeloma*, mais risque de réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host* [GVH]) chronique (46 p. 100).

Conduite pratique à tenir

• *Myélome de stade I* : surveillance et faire une IRM si doute sur évolutivité qui permettrait d'indiquer le traitement.

• *Myélome de stade II* ou *III* : avant 60 ans, faire une autogreffe après traitement d'induction (classiquement 3 VTD) ; après 65 ans, MPT ou VMP.

Traitement symptomatique

- *Hypercalcémie* : bisphosphonates.
- *Douleurs osseuses* : antalgiques, bisphosphonates.
- *Compression médullaire* : intervention neurochirurgicale ou radiothérapie.
- Transfusions.
- Infections.

Évaluation de la réponse (critères de l'IMWG)

- *Rémission complète stringente* : rémission complète, rapport κ/λ normal et absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie.
- *Rémission complète* : disparition de l'immunoglobine monoclonale sérique et urinaire en immunofixation pendant plus de 6 semaines, plasmocytose médullaire inférieure à 5 p. 100.
- *Très bonne réponse partielle* : immunoglobine monoclonale non détectée à l'électrophorèse des protéines ou diminution de plus 90 p. 100 de l'Ig sérique et protéines de Bence-Jones dans les urines inférieures à 100 mg/24 h.
- *Réponse partielle* : diminution du pic plasmatique de plus de 50 p. 100 et du pic urinaire de plus de 90 p. 100 ou inférieur à 200 mg/24 h.

ÉVOLUTION

La rechute est inéluctable.

La survie médiane est de 46 mois, elle peut être allongée à 67 mois avec l'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP).

POUR EN SAVOIR PLUS

VARET B. Le livre de l'interne : hématologie, 3e éd. Paris, Médecine-Sciences Publication/Lavoisier, 2012, 711 pages.

DURIE BMG et al. International uniform response criteria for multile myeloma. Leukemia, 2006, *20 :* 1467-1473.

Chapitre 10

Conduite thérapeutique à tenir devant un lymphome, un syndrome lymphoprolifératif, myéloprolifératif et une leucémie aiguë

Sophie Park

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE À TENIR DEVANT UN LYMPHOME

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Le traitement dépend de l'agressivité du lymphome non hodgkinien (LNH) sur le plan histologique et clinique (Tableau 10-I).

• Pour les *lymphomes de bas grade*, la médiane de survie spontanée est de 8 à 10 ans. Plusieurs traitements sont possibles :

— s'il est localisé : abstention ou radiothérapie ;

— s'il est diffus : immunothérapie (type rituximab ou nouveaux anticorps monoclonaux) + chimiothérapie type fludarabine ou cyclophosphamide ou bendamustine ;

— s'il est diffus et agressif (masse tumorale, signes généraux) : chimiothérapie avec anthracyclines + rituximab.

Tableau 10-I **Principaux lymphomes non hodgkiniens et traitement de première intention.**

LNH folliculaire de faible masse tumorale Abstention ou radiothérapie
LNH folliculaire stade II ou IV de forte masse tumorale Rituximab + polychimiothérapie Entretien par rituximab pendant 2 ans
LNH du manteau Polychimiothérapie à base de rituximab + CHOP ou DHAP ; autogreffe de cellules souches périphériques systématique en RC1 chez les sujets jeunes Entretien par rituximab chez les sujets âgés
LNH B à grandes cellules Phase d'induction : 4 RCHOP, puis phase de consolidation Pour les sujets jeunes, phase d'induction avec RCHOP renforcé à 15 jours d'intervalle ou RACVBP, respecter au plus la dose-intensité maximale avec les facteurs de croissance Autogreffe à discuter dans un cadre protocolaire selon le facteur IPI > 2 Désescalade ou escalade à discuter en fonction des résultats de la TEP dans le cadre de protocoles
LNH de Burkitt Phase d'induction à base de méthotrexate et d'aracytine, rituximab testé dans le cadre de protocole, puis cures de consolidation et d'entretien sur maximum 6 mois avec prophylaxie neuroméningée
LNH T Traitement d'induction lourde à base de cytarabine ou CHOP ou nouvelles molécules dans le cadre de protocoles (analogues des purines, gemcitabine)
LNH MALT Traitement éradicateur de *Helicobacter pylori* pour les stades localisés au niveau gastrique Traitement à base de rituximab et chlorambucil ou rituximab et fludarabine ou cyclophosphamide

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; ACVBP : adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone ; RC1 : première rémission complète.

• Pour les *LNH folliculaires*, la décision dépend de la présence d'au moins d'un des critères de forte masse tumorale qui sont :
— LDH supérieures à la normale ;
— α_2-microglobuline supérieure à 3 mg/l ;

Tableau 10-II **Score de l'IPI pour les lymphomes de haut grade (1 point par item défavorable).**

- Âge ≥ 60 ans
- LDH > normale
- Indice d'activité ECOG ≥ 2
- Stade (Ann Arbor) > II
- Nombre de sites extraganglionnaires (≥ 2) pour les patients âgés de plus de 60 ans

IPI : index pronostique international ; LDH : lipoprotéine de haute densité.

— symptômes B ;
— score OMS supérieur à 1 ;
— taille supérieure à 7 cm ;
— épanchement pleural ;
— syndrome compressif ;
— splénomégalie symptomatique.

• Pour les *lymphomes de grade intermédiaire*, il faut les traiter par une chimiothérapie avec anthracycline.

• Pour les *lymphomes de haut grade*, le traitement passe par une chimiothérapie intensive avec autogreffe au décours, en fonction de l'IPI (Tableau 10-II).

Les lymphomes T sont de plus mauvais pronostic en général du fait de leur immunodépression et d'une plus forte sensibilité aux infections.

Traitement palliatif : VP16 per os 1 cp/j, prednisone 40 mg, chlorambucil 3 à 5 cp/j, par exemple.

MALADIE DE HODGKIN

Les traitements contre la maladie de Hodgkin dépendent du stade de la maladie :

• *Stades localisés* (inférieurs au stade II) : association de chimiothérapie et de radiothérapie.

• *Stades disséminés* (supérieur au stade II) : chimiothérapie de type ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) ou BEACOPP renforcé ou non, adapté en fonction de l'âge, du *performans status*, de la sérologie VIH et du résultat de la TEP après deux cures.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE À TENIR DEVANT UN SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF

TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Traitement de fond

• Pour les formes asymptomatiques stade A (lymphocytose isolée), l'abstention thérapeutique est la règle.
• Si le patient présente un syndrome tumoral et une insuffisance médullaire : rituximab, chlorambucil ou bendamustine chez les sujets âgés ou rituximab, fludarabine ou cyclophosphamide chez les sujets plus jeunes.
• Si transformation : polychimiothérapie.
• Si délétion 17p : Campath-1H® (anti-CD52).

Traitement symptomatique

Le traitement asymptomatique comprend une antibiothérapie, des transfusions, des corticoïdes et des gammaglobulines.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

Le traitement n'est nécessaire qu'en cas de signes généraux : anémie, fièvre, hyperviscosité, signes méningés et insuffisance médullaire.

On propose des analogues des purines type fludarabine associés à des alkylants comme le cyclophosphamide avec du rituximab.

TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES

Une seule cure de 2CDA permet d'obtenir des rémissions complètes supérieures à 6 ans.

TRAITEMENT DU LYMPHOME

Voir plus haut.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE À TENIR DEVANT UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF

Il faut éviter les accidents thrombotiques et la progression vers la splénomégalie myéloïde et la leucémie aiguë.

Les syndromes hémorragiques sont rares et surviennent surtout lors de thrombocytose importante et de prise d'anti-agrégants plaquettaires.

POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

Les saignées sont utiles pour avoir un hématocrite au-dessous de 45 p. 100.

Pour les patients âgés à haut risque de thrombose ou pour les patients ne pouvant supporter les saignées, il faut ajouter un cytoréducteur tel que l'hydroxycarbamine (Hydréa®) ou le pipobroman (Vercyte®) en deuxième intention et l'interféron α pour les patients plus jeunes à risque de thrombose.

L'aspirine permet de diminuer les risques de thrombose (chez les patients ayant un facteur de risque de thromboses ou des antécédents de thromboses).

Le traitement hypo-uricémiant repose sur l'allopurinol.

THROMBOCYTHÉMIE ESSENTIELLE

Le traitement fait appel à l'aspirine, à l'hydroxycarbamine (Hydréa®) et, en cas de toxicité ou d'intolérance, à l'anagrélide.

La surveillance se fait sur le chiffre de plaquettes : il faut une diminution du chiffre de plaquettes pour éviter les accidents thrombotiques, généralement au-dessous de 450×10^9/l.

SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE

Le traitement repose sur les transfusions, le thalidomide, le lenalidomide ou un inhibiteur de *Janus associated kinase* 2 (Jak2), le ruxolitinib (Jakavi®), à adapter en fonction du chiffre de plaquettes.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Le traitement comprend imatinib (Glivec®) en première intention, des inhibiteurs de 2e génération (dasatinib ou nilotinib), une allogreffe de moelle osseuse chez les patients jeunes résistant au Glivec®, ponatinib en ATU pour les patients ayant la mutation T315I ou résistants aux traitements antérieurs.

LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE

La leucémie myélomonocytaire est traitée par 6-mercaptopurine ou Hydréa®, 5-azacytidine ou décitabine pour les LMMC-2 ou LMMC-1 avec plus de 13 000 leucocytes et cytopénies, ou allogreffe de moelle.

SYNDROME HYPERÉOSINOPHILIQUE IDIOPATHIQUE

Les corticoïdes et l'Hydréa® sont le traitement du syndrome hyperéosinophilique idiopathique.

En cas de translocation FIP1L1-PDGFRα prescrire imatinib (Glivec®) et un inhibiteur de tyrosine kinase.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE À TENIR DEVANT UNE LEUCÉMIE

TRAITEMENT CURATEUR

Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)

Il n'y a pas d'urgence à débuter une chimiothérapie. Un cathéter simple ou tunnélisé est posé et une échographie cardiaque doit être effectuée afin de déterminer la fraction d'éjection ventriculaire gauche. En effet, la chimiothérapie repose sur deux drogues cytotoxiques majeures : les anthracyclines et la cytarabine.

La chimiothérapie comprend l'induction pour obtenir une première rémission complète qui se caractérise par un hémogramme normal et une moelle avec moins de 5 p. 100 de blastes, puis la consolidation dont l'objectif est d'allonger la période de rémission. L'induction doit se faire en chambre stérile, du fait du risque d'aspergillose durant l'aplasie qui dure en général une vingtaine de jours.

Dans quelques rares cas de LAM hyperleucocytaires (plus de 50 000 globules blancs), souvent caractérisées par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un syndrome de leucostase et un syndrome de lyse et évoluant de façon rapide, il faut éviter de poser tout de suite un cathéter sous-clavier ou de transfuser des culots globulaires qui risquent d'aggraver l'insuffisance respiratoire due à la leucostase au niveau pulmonaire ; il faut utiliser des uricolytiques puissants (comme la rasburicase [Fasturtec®]) avec une bonne hydratation alcaline. L'hypocalcémie ne doit être corrigée, sauf chez l'enfant, chez lequel il existe des risques de convulsions. Dans ces cas de LAM hyperleucocytaires menaçantes, la chimiothérapie peut être débutée par voie périphérique. Des injections intrathécales de chimiothérapie sont faites dans ces LAM hyperleucocytaires afin d'éviter les rechutes au niveau méningé.

L'allogreffe de moelle n'est pas proposée d'emblée dans les LAM à caryotype favorable, mais elle doit être indiquée en première rémission complète s'il existe un donneur HLA-compatible dans la fratrie, pour les malades âgés de moins de 55 ans ayant un caryotype non favorable.

Dans les années à venir, on adaptera probablement l'intensité du traitement à la présence des anomalies moléculaires comme Flt3, NPM, DNMT3A.

Pour la LAM promyélocytaire, le traitement est particulier et comprend de l'acide tout-trans-rétinoïque associé à une anthracycline. L'urgence est la CIVD et nécessitant une héparinothérapie à 100 UI/kg et parfois des transfusions de plaquettes, afin d'obtenir un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000, et des perfusions de fibrinogène.

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Les principales drogues utilisées dans la LAL sont :
- les anthracyclines ;
- les corticoïdes ;
- la vincristine ;
- le cyclophosphamide ;
- l'asparaginase ;
- le méthotrexate.

On utilise une alternance de ces drogues en continu pendant 2 ans. Les ponctions lombaires sont systématiques pour les LAL, avec une irradiation encéphalique prophylactique.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il repose sur les transfusions et les antibiotiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

BRETON-GORIUS J, REYES F, ROCHANT H et al. L'hématologie de Bernard Dreyfus, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1992, 1 450 pages.

SOLAL-CÉLIGNY P, BROUSSE N, FERMÉ C et al. Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, 3e éd. Paris, éditions Frison-Roche, 1997, 585 pages.

Chapitre 11

Conduite à tenir devant une lymphopénie

Alexis Régent et Alice Bérezné

Les lymphocytes sont des cellules immunitaires dont on distingue trois principaux types : les lymphocytes B (LB), les lymphocytes T (LT), acteurs de l'immunité adaptative et les lymphocytes *natural killer* (NK) qui n'expriment pas de récepteur à l'antigène. Les lymphocytes B sont générés dans divers tissus fœtaux et après la naissance dans la moelle osseuse, tandis que les lymphocytes T le sont dans le thymus. Ces cellules, qui ont des rôles très variés avec une spécialisation importante, sont habituellement identifiées et classées selon l'expression de molécules de surface appelées cluster de différenciation (CD) et selon la nature du récepteur à l'antigène : récepteur B (*B-cell receptor* [BCR]) pour les lymphocytes B, récepteur T (*T-cell receptor* [TCR]) αβ ou γδ pour les lymphocytes T. Produites en grand nombre (10^8 à 10^9 cellules/j), ces cellules migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions, amygdales) et les autres tissus lymphoïdes périphériques, dont les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Cette migration fait intervenir certaines chimiokines ainsi que différents récepteurs et molécules d'adhésion.

Chez l'adulte, le taux de lymphocytes dans le sang périphérique est compris entre 1 500 et 4 000/mm^3. Ce chiffre est la résultante de la production centrale des lymphocytes, de leur migration tissulaire et de leur durée de vie. L'altération de l'un ou de plusieurs de ces mécanismes peut être responsable d'une lymphopénie. La lymphopénie se définit par un nombre de lymphocytes circulants inférieur à 1 500/mm^3 chez l'adulte. Elle peut être globale ou porter sélectivement sur une population ou sous-population lymphocytaire et alors être sans retentissement sur le nombre de lymphocytes totaux.

MÉCANISMES À L'ORIGINE D'UNE LYMPHOPÉNIE

Nous avons classé les différentes causes de lymphopénie en fonction du mécanisme dominant : diminution de production, excès de catabolisme ou modifications de la recirculation (Tableau 11-I). Cependant, les mécanismes aboutissant à une lymphopénie sont multiples et souvent intriqués.

Tableau 11-I **Diagnostic étiologique des lymphopénies.**

Insuffisance de production
Constitutionnelle : déficits immunitaires T et B (*voir* Tableau 11-II)
Acquise : malnutrition, carence en zinc
Excès de catabolisme
Radiothérapie
Chimiothérapie
Traitements immunosuppresseurs
Infection par le VIH
Lupus érythémateux systémique
Redistribution
Hypersplénisme
Infections virales (SRAS, grippe)
Choc septique
Brûlures étendues
Sarcoïdose
Maladie de Crohn
Corticoïdes
Pertes excessives
Lymphangiectasie intestinale primitive
Chylothorax traumatique
Étiologie multifactorielle ou non identifiée
Insuffisance rénale
Causes néoplasiques
Lymphopénie $CD4^+$ idiopathique
Intoxication alcoolique aiguë
Exercice physique

SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère.

INSUFFISANCE DE PRODUCTION

Les lymphopénies par insuffisance de production peuvent être constitutionnelles ou acquises.

Causes constitutionnelles (Tableau 11-II)

Tableau 11-II **Causes innées des déficits immunitaires responsables d'une lymphopénie**.

Développement thymique
Syndrome de Di Georges
FOXN-1
Précurseurs lymphoïdes
Déficit en ADA
Déficit en PNP
Déficit en AK2 (dysgénésie réticulaire)
Cytokines
Chaîne γ commune
Jak 3
Chaîne α du récepteur de l'IL-7
Synthèse du TCR et du BCR
RAG1/2
NHEJ, Artemis, DNA-PKcs, cernunnos/XLF, ADN
Ligase IV
Transduction du signal
CD3δ ou ε ou ζ
CD45
ZAP-70
STIM-1 et ORAI-1
Interactions cellulaires
TAP-1/2
CMH de classe II
Ligand de CD40 ou CD40

ADA : adénosine désaminase ; AK2 : adénylate kinase 2 ; BCR : récepteur des cellules B ; CD : cluster de différenciation ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; DNA-PKcs : *DNA-protein kinase catalytic subunit* ; FOXN1 : *forkhead box protein N1* ; IL : interleukine ; Jak : *Janus associated kinase* ; NHEJ : jonction terminale non homologue ; ORAI-1 : *calcium release-activated calcium channel protein 1* ; PNP : purine nucléoside phosphorylase ; RAG : gène associé à la recombinaison ; STIM1 : molécule d'interaction stromale 1 ; TAP : transporteur associé à l'apprêtement de l'antigène ; TCR : récepteur des cellules T ; ZAP : protéine associée à la chaîne zêta.

Parmi les déficits immunitaires primitifs, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont ceux qui sont à l'origine des lymphopénies les plus profondes. Les DICS sont définis par une absence complète de lymphocytes T associée à un déficit en lymphocytes B d'importance variable et parfois un déficit en cellules NK. Le diagnostic est fait le plus souvent dans les premiers jours de vie avec la mise en évidence d'une lymphopénie profonde, responsable de la survenue d'infections multiples bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. Il n'y a pas de développement des organes lymphoïdes secondaires, le thymus est hypoplasique et les tests de prolifération lymphocytaire in vitro sont négatifs. La classification des DICS repose sur le phénotypage lymphocytaire. On distingue ainsi schématiquement les DICS caractérisés par l'absence de lymphocytes T et de lymphocytes B et les DICS avec absence de lymphocytes T et avec des lymphocytes B normaux ou augmentés.

Causes acquises

La malnutrition entraîne une lymphopénie principalement par le biais d'une carence en zinc. En fonction de la profondeur du déficit en zinc, les symptômes varient, allant d'une lymphopénie associée à des anomalies des tests de prolifération lymphocytaire dans les carences modérées à des lésions cutanées et un retard à la cicatrisation qui peuvent être au premier plan dans les formes sévères.

En plus de la malnutrition, les autres causes de carence en zinc sont l'intoxication éthylique chronique, les maladies rénales, les brûlures étendues, les troubles de l'absorption digestive (maladie cœliaque ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI]…). Les patients souffrant d'anorexie mentale ont volontiers une lymphopénie qui prédomine sur les lymphocytes T $CD4^+$.

EXCÈS DE CATABOLISME

Un certain nombre de causes est à l'origine d'un excès de catabolisme des lymphocytes, parmi lesquelles les traitements médicamenteux (corticothérapie, chimiothérapie, traitements immunosuppresseurs), la radiothérapie, les infections virales, en particulier par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et le lupus érythémateux systémique (LES).

Médicaments

Les médicaments peuvent induire une lymphopénie, par un effet toxique direct sur les lymphocytes : lymphopénie B spécifique au cours d'un traitement par rituximab, lymphopénie T secondaire à des anticorps

anti-CD3 ou au sérum antilymphocytaire ou lymphopénie globale suite à un traitement par alemtuzumab (anti-CD52). Par ailleurs, certaines thérapeutiques entraînent une lymphopénie par des mécanismes toxiques non spécifiques. C'est le cas en particulier au cours des traitements par chimiothérapie ou immunosuppresseurs. Ainsi la fludarabine, la cladribine et les autres analogues des purines ont-ils un effet lymphopéniant prolongé intéressant principalement le compartiment $LT\text{-}CD4^+$ qui peut persister plusieurs mois voire plusieurs années après l'arrêt des traitements.

Infection par le VIH

L'infection par le VIH conduit à une lymphopénie se majorant progressivement, liée à la destruction progressive des lymphocytes T principalement de phénotype $CD4^+$. De nombreux scénarios physiopathologiques ont été proposés. Celui qui domine actuellement fait état d'un cercle vicieux entre l'hyperactivation des lymphocytes T résiduels et leur excès d'apoptose qui aggrave la lymphopénie. De nombreux autres virus sont responsables de lymphopénie (cytomégalovirus [CMV], virus de la rougeole, grippe, coronavirus…).

Lupus érythémateux systémique

La lymphopénie, qui est l'un des critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES), est l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquente. Elle est présente dans 75 p. 100 des cas. Les mécanismes à l'origine de cette lymphopénie associent un excès d'apoptose et un effet cytotoxique des anticorps antilymphocytes.

REDISTRIBUTION

De nombreuses pathologies peuvent entraîner une lymphopénie par un phénomène de redistribution, parmi lesquelles les granulomatoses, toutes les causes d'hypersplénisme, certaines infections, la corticothérapie et d'autres causes plus rares.

Au cours de la sarcoïdose, la lymphopénie constitue un marqueur d'activité de la maladie, au même titre que l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'hypersensibilité cutanée retardée. La lymphopénie $CD4^+$, même si elle peut être profonde, n'entraîne qu'exceptionnellement la survenue d'infections opportunistes au cours de la sarcoïdose.

Une lymphopénie peut également être observée au cours d'une granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée granulomatose de Wegener). Cette lymphopénie, qui peut être présente avant tout traitement, se complique de façon non exceptionnelle d'infections opportunistes.

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales (MICI), lorsqu'elles sont sévères, peuvent s'accompagner d'une lymphopénie.

PERTES EXCESSIVES

Au cours des entéropathies exsudatives ou du chylothorax, la perte excessive de lymphocytes peut s'accompagner d'une lymphopénie. Cependant, le mécanisme de la lymphopénie n'est pas toujours univoque : ainsi, au cours des ectasies lymphatiques digestives primitives, les pertes digestives sont-elles également responsables de carences alimentaires multiples.

CAUSES MULTIFACTORIELLES/NON IDENTIFIÉES

Au cours des infections

Une lymphopénie parfois profonde peut être observée dans un grand nombre d'infections virales (paramyxovirus, cytomégalovirus, virus respiratoire syncytial, virus West Nile ou coronavirus) ou bactériennes. La rougeole est associée à une immunodépression marquée et à une susceptibilité accrue à la survenue d'infections secondaires dans les pays en voie de développement. La lymphopénie pourrait être la conséquence d'un excès d'apoptose lymphocytaire et/ou d'une élévation du cortisol plasmatique.

Lors des infections bactériennes sévères, en particulier à mycobactérie, on peut observer une lymphopénie, parfois profonde, par redistribution. Dans les chocs toxi-infectieux, la profondeur de la lymphopénie à l'admission est corrélée avec le taux de mortalité.

Corticothérapie

L'apparition d'une lymphopénie après l'administration de corticoïdes survient très précocement et est maximale dans les 4 heures suivant la prise, pour se corriger dans les 24 heures. Les mécanismes mis en jeu sont complexes et comportent, notamment, des phénomènes de redistribution des lymphocytes du secteur intravasculaire vers le secteur extravasculaire, en particulier vers les organes lymphoïdes. Cette lymphopénie prédomine sur les lymphocytes T $CD4^+$.

Insuffisance rénale chronique

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les patients dialysés, il existe souvent une lymphopénie. Elle est liée à

une hyperactivation des lymphocytes qui expriment des niveaux plus élevés de CD57 et/ou de CD95 (Fas) et ont une sensibilité accrue à l'apoptose.

Causes néoplasiques

La lymphopénie initiale est fréquente au cours des lymphomes. Elle a une valeur pronostique au cours des lymphomes de Hodgkin, mais également des lymphomes diffus à grandes cellules et des lymphomes folliculaires. Elle peut être masquée par l'existence de cellules malignes circulantes. Au cours des cancers solides, la lymphopénie peut également servir de marqueur pronostique.

Lymphopénie $CD4^+$ idiopathique

La lymphopénie $CD4^+$ idiopathique est définie par une lymphopénie T $CD4^+$ inférieure à 300/mm^3 ou inférieure à 20 p. 100 du total des lymphocytes, à au moins trois mois d'intervalle, en l'absence d'infection par le VIH-1/2, le HTLV-1/2, de déficit immunitaire constitutionnel ou de traitement pouvant être à l'origine d'une baisse des lymphocytes T $CD4^+$. C'est après avoir éliminé l'ensemble des autres causes de lymphopénie $CD4^+$ que l'on évoque le diagnostic de lymphopénie $CD4^+$ idiopathique.

Autres

D'autres facteurs comme l'intoxication éthylique aiguë en l'absence de splénomégalie, de cirrhose, d'infection ou de carence en folates ou l'exercice peuvent entraîner une lymphopénie.

Enfin, on peut observer la normalisation de la lymphopénie après plusieurs semaines sans qu'aucune cause ne soit retrouvée. On peut évoquer des fluctuations interindividuelles du sujet sain.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Une lymphopénie peut être découverte fortuitement ou de façon orientée par un contexte clinique. Lorsqu'elle est de découverte fortuite, c'est la profondeur de la lymphopénie qui permet d'envisager soit un simple contrôle à distance, schématiquement entre 1 200 et 1 500/mm^3 chez l'adulte, soit des explorations à visée diagnostique si elle est inférieure à 1 200/mm^3.

Si la lymphopénie est profonde ou s'intègre dans un contexte clinique particulier, certaines circonstances permettent d'orienter le diagnostic, et un bilan biologique initial est proposé dans le tableau 11-III.

Un syndrome fébrile aigu oriente vers une infection virale ou bactérienne, alors qu'une fièvre prolongée doit conduire à rechercher une infection par le VIH, une tuberculose ou une hémopathie lymphoïde. De plus, l'état nutritionnel doit être évalué, à la recherche d'un syndrome carentiel. La présence d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie et/ou d'une adénomégalie permet d'orienter les investigations vers un hypersplénisme ou une hémopathie lymphoïde. Des signes en faveur d'un LES sont recherchés. Enfin, chez l'enfant, un syndrome polymalformatif oriente vers un déficit immunitaire constitutionnel.

Le recours à certains examens complémentaires simples et de réalisation courante permet de progresser rapidement dans le diagnostic étiologique de la lymphopénie. L'analyse du reste de l'hémogramme permet de différencier les lymphopénies isolées des bicytopénies ou des pancytopénies.

On dose la créatinine à la recherche d'une insuffisance rénale, la protéine C réactive à la recherche d'un syndrome inflammatoire, on effectue une électrophorèse des protéines sériques pour rechercher une hypo-albuminémie (syndrome inflammatoire ou dénutrition), une hypogammaglobulinémie évocatrice d'un syndrome lymphoprolifératif ou d'un déficit immunitaire constitutionnel. Une hypergammaglobulinémie oriente vers une infection par le VIH, un LES, une sarcoïdose ou certains lymphomes comme la lymphadénopathie angio-immunoblastique. Une augmentation des lipoprotéines de haute densité (LDH) oriente vers un lymphome alors qu'une augmentation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et une élé-

Tableau 11-III **Examens complémentaires à pratiquer dans un premier temps dans le bilan étiologique d'une lymphopénie.**

Numération-formule sanguine
Créatininémie, clairance de la créatinine
LDH, protéine C réactive
Électrophorèse des protéines (albuminémie, gammaglobulines)
Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Calcémie, calciurie
Phénotypage lymphocytaire T et B
Sérologies du VIH-1/2 et du HTLV-1/2

LDH : lipoprotéine de haute densité.

vation de la calcémie orientent plutôt vers le diagnostic de sarcoïdose, même si ces anomalies ne sont pas spécifiques. Des anticorps antinucléaires et éventuellement anti-ADN sont demandés en cas de suspicion de LES.

Un phénotypage lymphocytaire T, B et NK permet de préciser le caractère global ou sélectif de la lymphopénie et d'orienter vers un déficit de l'immunité cellulaire, de l'immunité humorale ou les deux. Enfin, une infection virale chronique, en particulier par le VIH-1/2 et le HTLV-1/2 doit être recherchée par la pratique de sérologies. Ensuite seulement viennent les examens plus complexes ou plus invasifs visant à confirmer un diagnostic.

CONCLUSION

Les mécanismes et les causes pouvant être à l'origine d'une lymphopénie sont multiples et intriqués. Avant de réaliser des examens complémentaires complexes et coûteux, il faut intégrer la lymphopénie dans le contexte clinique et biologique qui, à lui seul, fournit le plus souvent l'explication. C'est seulement ensuite, en l'absence d'étiologie évidente, qu'une sérologie VIH, un phénotypage lymphocytaire et des examens immunologiques orientés permettent de poser un diagnostic étiologique.

Chapitre 12

Conduite à tenir devant une hypercalcémie

Boris Bienvenu

DÉFINITION ET INTERPRÉTATION DU DOSAGE

L'hypercalcémie est une anomalie métabolique fréquente. Elle peut être découverte fortuitement ou dans le cadre de l'urgence. L'hyperparathyroïdie primaire et les causes malignes sont à l'origine de plus de 90 p. 100 des cas.

La calcémie normale est de 2,2 à 2,6 mmol/l chez un sujet normo-albuminémique. Le dosage de la calcémie doit être interprété : une élévation du calcium (Ca) total plasmatique peut être la conséquence d'une augmentation des protéines (« fausse hypercalcémie ») ou d'une augmentation du Ca^{++} plasmatique (« vraie hypercalcémie »). Si l'on ne dispose pas de la mesure du Ca^{++} (calcium ionisé), le calcul de la calcémie corrigée est nécessaire :

Calcémie corrigée (mmol/l) =
calcémie (mmol/l) + (40 – albumine [en g/l]) × 0,8

MÉCANISMES

AUGMENTATION DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

C'est le mécanisme prédominant dans la majorité des hypercalcémies.
• La première cause est l'*hyperrésorption induite* par des affections malignes. Les tumeurs agissent par envahissement direct ou par libération de facteurs stimulant l'ostéoclastose : PTHrP (*PTH-related peptide*) mimant l'activité de la PTH (8 des 13 acides aminés initiaux analogues à la partie N-terminale de la PTH) ; facteurs activant les ostéoclastes (*osteoclast activating factors* [OAF]), sécrétés par les plasmocytes myélomateux ou les lymphoblastes des lymphomes malins, comprenant diverses cytokines (IL-1, TNF-α, IL-6, TGF) et les prostaglandines (PGE_2…).
• La deuxième cause est l'*hyperparathyroïdie primitive*.
• À côté de ces causes, on associe les *endocrinopathies* et l'*immobilisation*.

AUGMENTATION DE L'ABSORPTION DIGESTIVE DE CALCIUM

Sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses) ou par surdosage thérapeutique ou encore par excès majeur d'apport calcique (syndrome des buveurs de lait), l'absorption digestive de calcium peut augmenter.

DIMINUTION DE L'EXCRÉTION RÉNALE DE CALCIUM

La diminution de l'excrétion rénale du calcium peut être due à l'aggravation d'une hypercalcémie sous l'effet, par exemple, des diurétiques thiazidiques ou à certaines tumeurs lymphoïdes synthétisant du calcitriol en excès (maladie de Hodgkin, lymphomes à cellules T, léiomyoblastome).

CLINIQUE

La plupart des symptômes ne sont pas spécifiques. Ils sont fonction du degré d'hypercalcémie, de la rapidité de sa survenue et de la tolérance, variable selon les sujets et la cause. L'hyperparathyroïdie

primaire est asymptomatique dans la moitié des cas. Les symptômes apparaissent généralement pour des calcémies supérieures à 2,9 ou 3 mmol/l, mais certains patients restent asymptomatiques. Quand la calcémie est supérieure à 3,2 mmol/l, des calcifications rénales, cutanées, vasculaires, pulmonaires, cardiaques, gastriques et une insuffisance rénale peuvent s'observer. L'hypercalcémie sévère, définie par des chiffres supérieurs ou égaux à 3,7 à 4,5 mmol/l, est une urgence thérapeutique avec risque de coma et d'arrêt cardiaque.

Les premiers symptômes sont généralement une anorexie, une constipation, pouvant être suivies par des nausées et des vomissements, évoquant parfois un tableau chirurgical. Il ne faut pas méconnaître la pancréatite et l'ulcère peptique de l'hyperparathyroïdie.

• *Signes généraux* et *neuropsychiques* :

— *asthénie physique et psychique* dans la moitié des cas, perte de poids, déshydratation ;

— *troubles de l'humeur*, agitation, délire, pouvant réaliser des tableaux psychiatriques ;

— *torpeur*, obnubilation jusqu'à la confusion et le coma ;

— *état de fatigue croissant*, faiblesse musculaire, état névrotique.

• *Signes néphrologiques* :

— polyuro-polydipsie, allant parfois jusqu'à un véritable diabète insipide néphrogénique ;

— lithiase rénale calcique ;

— néphrocalcinose ;

— insuffisance rénale.

• *Signes cardiologiques* :

— tachycardie ;

— hypotension orthostatique ;

— risque mortel d'emploi des digitaliques.

• *Anomalies électrocardiographiques* (25 p. 100 des cas) :

— tachycardie ;

— raccourcissement de l'intervalle QT ;

— aplatissement, voire inversion de l'onde T ;

— extrasystoles ventriculaires, parfois bloc auriculoventriculaire du premier degré.

CAUSES DES HYPERCALCÉMIES

Quatre causes expliquent plus de 90 p. 100 des hypercalcémies : le cancer avec ou sans métastase, le myélome multiple, l'hyperparathyroïdie et l'intoxication par la vitamine D.

CAUSES LIÉES AUX PARATHYROÏDES

Hyperparathyroïdie primaire

• Adénome.
• Néoplasie endocrinienne multiple (NEM), autosomique dominante :
— NEM-1 (syndrome de Werner). Hyperplasie parathyroïdienne (95 p. 100), tumeurs endocrines pancréatiques (25-50 p. 100), adénome hypophysaire (20-30 p. 100), tumeur surrénalienne non fonctionnelle, tumeur neuro-endocrine (bronche, thymus) ; mutation de la ménine (gène de fonction inconnue) ;
— NEM-2A (syndrome de Sipple). Cancer médullaire de la thyroïde se développant sur une hyperplasie des cellules C depuis l'enfance (100 p. 100), phéochromocytome bilatéral (50-70 p. 100), hyperplasie parathyroïdienne (30 p. 100), gène *RET* ;
— NEM-2B, forme plus agressive de NEM-2, atteinte avant 2 ans, associée plus fréquemment à des neuromes muqueux, hyperplasie parathyroïdienne moins fréquente, mutation spécifique de *RET*.
• Cancer parathyroïdien (rare).

Traitement par le lithium

Le traitement par le lithium induit un déplacement du *set-point* vers le haut et une hypersécrétion parathyroïdienne relative.

Hypercalcémie-hypocalciurie familiale

C'est une affection rare, dont la prévalence n'est cependant pas connue, autosomique dominante, avec une pénétrance proche de 10 p. 100. Elle est liée à une mutation inactivant le gène *CaSR* (*Ca sensing receptor*) qui code le récepteur sensible au calcium. Ce récepteur est exprimé dans de nombreux tissus. Cette inactivation diminue la sensibilité au calcium ionisé des parathyroïdes (taux de PTH anormalement élevée), des cellules tubulaires rénales (augmentation de la résorption du calcium et du magnésium), se traduisant par une hypocalciurie.

Même si cette affection est considérée comme bénigne, elle peut parfois être symptomatique et la mutation du gène *CaSR* confère un sur-risque de pancréatite.

On distingue l'hypercalcémie-hypocalciurie familiale (HHF) (PTH augmentée dans 20 p. 100 des cas, surtout en cas de carence en vitamine D associée) de l'hyperparathyroïdie primaire (PTH

normale dans 10 p. 100 des cas) par le ratio de la clairance calcium/créatinine :

Ratio de la clairance Ca/Cr =
[Ca urinaire 24 h × Cr sérique] / [Ca sérique × Cr urinaire 24 h]

Le ratio de la clairance Ca/Cr est inférieur à 0,01 chez 80 p. 100 des patients HHF. Chez les patients ayant une hyperparathyroïdie primaire, ce ratio est le plus souvent supérieur à 0,02.

N.B. : autres causes d'hypocalciurie : déficit en vitamine D, carence alimentaire en calcium, prise de diurétiques thiazidiques ou de lithium.

ATTEINTES NÉOPLASIQUES

- Tumeur solide avec métastases (sein, thyroïde).
- Tumeur solide, médiation humorale de l'hypercalcémie (poumon, rein).
- Hémopathies malignes (myélome multiple, lymphome, leucémie).

CAUSES LIÉES À LA VITAMINE D

- Intoxication par la vitamine D.
- Augmentation de la 1,25$(OH)_2$D ; sarcoïdose et autres granulomatoses : bérylliose, coccidioïdomycose, histoplasmose, lèpre, granulomes induits par le silicone.
- Hypercalcémie idiopathique de l'enfant.

CAUSES LIÉES À UNE AUGMENTATION DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

- Hyperthyroïdie.
- Immobilisation (en particulier maladie de Paget).
- Thiazidiques.
- Intoxication par la vitamine A.

CAUSES LIÉES À L'INSUFFISANCE RÉNALE

- Hyperparathyroïdie secondaire sévère.
- Intoxication par l'alumine.
- Syndrome des buveurs de lait et des alcalins (ne se rencontre plus).

AUTRES CAUSES

- Théophylline.
- Acromégalie.
- Phéochromocytome.
- Insuffisance surrénalienne.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

HYPERCALCÉMIE CONFIRMÉE

Délai de survenue aigu ou indéterminé

- *PTH haute* (ou inappropriée) : hyperparathyroïdie primaire, rechercher une NEM (si hyperplasie des quatre glandes parathyroïdes).
- *PTH basse* (au-dessous de 20 pg/ml) : rechercher une néoplasie ou une hémopathie, doser le *PTH-related peptide* (PTHrP) et les métabolites de la vitamine D.
- Pas de signe d'orientation, autres diagnostics (*voir* plus loin, « PTH basse »).

Hypercalcémie chronique

- *PTH haute* : hyperparathyroïdie primaire, secondaire, tertiaire. Rechercher également une NEM.
- *PTH basse*, autres diagnostics : granulomatoses, hypercalcémie-hypocalciurie familiale, immobilisation, intoxication par la vitamine A/D, médicaments, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale.

PRINCIPES DE TRAITEMENT ET EXEMPLES DE SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

La réhydratation est toujours de mise mais elle est le plus souvent insuffisante pour normaliser à elle seule la calcémie.

Concernant les *hypercalcémies graves* (supérieures à 3,25 mmol/l) ou avec signes cliniques :

• Réhydratation rapide et prolongée (améliorer la fonction rénale et favoriser la calciurie). Perfusion de 3 litres de sérum physiologique + 2 g KCl/l.

• Augmentation de la calciurie : furosémide quand la volémie est normalisée (20 mg toutes les 6 heures), compensation de la diurèse des 6 heures précédentes par sérum physiologique, avec 4 g de KCl/l et une ampoule de MgC_{12}/l.

• Blocage de la résorption osseuse : bisphosphonates par voie intraveineuse, dose adaptée au poids et à la créatinine, par exemple, pamidronate 30 à 90 mg (adapté à la fonction rénale) dans 500 ml de sérum physiologique en 2 à 6 heures (effet retardé de 3 à 5 jours, mais prolongé durant 2 à 3 semaines).

• Traitements d'appoint :

— calcitonine en attendant l'effet du bisphosphonate ;

— corticoïdes : effet antivitamine D (diminue l'absorption digestive du Ca), sarcoïdose, par exemple ; effet cytotoxique à forte dose (myélome, lymphomes) ;

— anti-inflammatoires non stéroïdiens : freinent la résorption osseuse (antiprostaglandine) et action antalgique pour les métastases des tumeurs solides ;

— chloroquine : hypercalcémie modérée de la sarcoïdose ;

— bêtabloquants dans l'hyperthyroïdie.

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

• Résection de l'adénome parathyroïdien, normalisation de la calcémie en quelques jours.

• Correction de la calcémie obtenue rarement dans certains syndromes paranéoplasiques purs où la tumeur primitive est extirpable.

• Efficacité retardée et inconstante : chimiothérapie pour métastase ou hémopathie lymphoïde.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. DeGroot L, Jameson JL. Endocrinology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2010.
2. Vernejoul MC. Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2008, 368 pages.

Chapitre 13

Facteurs biologiques de risque de la maladie thrombo-embolique veineuse

Marie-Hélène Horellou et Claire Flaujac

Depuis la première description d'une anomalie constitutionnelle de l'hémostase prédisposant aux thromboses en 1965 par Egeberg, le déficit en antithrombine, de nouveaux facteurs biologiques de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) ont été décrits et retrouvés chez près de 40 p. 100 des patients présentant des thromboses veineuses.

La thrombophilie est le plus souvent définie comme l'ensemble des anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses mais, aujourd'hui encore, aucune anomalie n'est retrouvée chez 60 p. 100 des patients présentant une histoire familiale de thrombose et, en outre, un bon nombre de patients présentant une thrombophilie biologique sont asymptomatiques. Ces deux réserves font préférer une définition plus clinique de la thrombophilie, englobant tous les patients présentant des manifestations thrombo-emboliques avant 60 ans ou des thromboses récidivantes et toutes les situations cliniques prédisposant aux thromboses.

FACTEURS BIOLOGIQUES DE RISQUE

La MTEV est une pathologie plurifactorielle associant des facteurs de risque cliniques, environnementaux et biologiques (Tableau 13-I).

Tableau 13-I **Facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique.**

Acquis	Constitutionnels
Âge	Déficit en antithrombine
Antécédents de thrombose	Déficit en protéine C
Immobilisation	Déficit en protéine S
Chirurgie	Facteur V Leiden
Cancer	Facteur II G20210A
Contraception œstroprogestative	
Grossesse	
Syndrome des antiphospholipides	
Syndrome myéloprolifératif	

Les thrombophilies biologiques constitutionnelles peuvent être dues à des déficits en inhibiteurs de la coagulation, antithrombine, protéine C, protéine S, ou à des mutations « gain de fonction » telles que le facteur V Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine, associées à une augmentation de la génération de thrombine. En effet, le facteur V Leiden avec persistance du facteur V activé non inhibé par la protéine C activée et le FII20210A associé à des taux élevés de facteur II dans le plasma entraînent une augmentation de la génération de thrombine.

DÉFICIT EN ANTITHROMBINE

L'antithrombine est l'inhibiteur physiologique de la coagulation qui inhibe non seulement la thrombine, mais aussi les facteurs activés de la coagulation, IXa, Xa, XIa et XIIa et le facteur VIIa fixé au facteur tissulaire. L'antithrombine est le co-facteur indispensable à l'action des héparines, elles agissant de façon indirecte en augmentant la vitesse de formation (multiplication par environ 2 000) des complexes entre l'antithrombine et les sérines protéases. In vivo, la liaison aux héparanes sulfates permet d'augmenter le pouvoir catalytique de l'antithrombine. Les déficits en antithrombine, décrits en 1965, sont des déficits quantitatifs (*type I*) et ils sont beaucoup plus fréquents que les déficits qualitatifs (*type II*) avec des anomalies variables portant sur le site réactionnel, sur le site de liaison à la thrombine ou sur le site de liaison à l'héparine. Les déficits homozygotes quantitatifs seraient létaux, mais de très rares cas de déficits homozygotes qualitatifs par anomalie du site de liaison à l'héparine ont été rapportés.

DÉFICIT EN PROTÉINE C

La protéine C est une protéine vitamine K-dépendante synthétisée au niveau du foie. La protéine C, activée par le complexe thrombine-thrombomoduline, dégrade les facteurs V et VIII activés de la coagulation plasmatique ; cet effet inhibiteur est accéléré par la protéine S. Décrit dès le début des années 1980, le déficit quantitatif (*type I*) est aussi plus fréquent que le déficit qualitatif (*type II*).

DÉFICIT EN PROTÉINE S

La protéine S, découverte à Seattle, d'où son nom, est aussi vitamine K-dépendante et d'origine hépatique. Elle est un co-facteur de la protéine C. Son déficit a été décrit en 1984. Le *type I*, quantitatif, est défini par une diminution des taux d'activité et d'antigène de la protéine S libre et totale. Le *type II*, qualitatif, est caractérisé par une diminution isolée des taux d'activité de la protéine S. Le *type III* est associé à une diminution des taux d'antigène de la protéine S libre et d'activité, mais des taux normaux en antigène de la protéine S total.

Cette classification reste discutée et difficile. De rares déficits homozygotes en protéine S ou protéine C sont rapportés chez des nouveaunés ayant un purpura fulminants ou de jeunes adultes développant des thromboses massives et des nécroses cutanées à l'initiation du traitement anticoagulant oral par antivitamine K (AVK).

RÉSISTANCE À LA PROTÉINE C ACTIVÉE ET FACTEUR V LEIDEN

En 1993, Dahlbäck et al. ont décrit une résistance à l'activité anticoagulante de la protéine C activée (RPCA). Bertina et al. ont montré l'année suivante que celle-ci était liée à une mutation ponctuelle du gène du facteur V sur l'un des sites d'inactivation par la protéine C activée. Le nucléotide guanine en position 1691 dans l'exon 10 est substitué par une adénine, aboutissant à un facteur V muté (FV Leiden ou FVL) ayant une glutamine en 506 à la place d'une arginine. L'arginine étant l'un des sites d'inactivation du FVa par la protéine C activée, il existe donc un retard à la protéolyse du FVa et une génération accrue de thrombine. La transmission est autosomique dominante. L'anomalie du FV Leiden est la cause la plus fréquente de thrombophilie constitutionnelle avec toutefois des variations géographiques notables. Cette

particularité génétique est cependant retrouvée dans la population générale asymptomatique avec une fréquence d'environ 5 p. 100.

MUTATION DU GÈNE DE LA PROTHROMBINE

Poort et al. ont découvert en 1996 une mutation ponctuelle du gène du facteur II : FII G20210A. Les sujets porteurs avaient une augmentation des taux plasmatiques de prothrombine (+ 30 p. 100), responsable d'une génération accrue de thrombine et d'une hypercoagulabilité. Cette anomalie est située en position 3' non transcrite du gène de la prothrombine, mais s'accompagne d'une meilleure stabilisation de l'ARN messager et d'une production protéique de FII augmentée. Cette anomalie est assez souvent associée au FV Leiden. Les mutations homozygotes sont moins rares que celles des inhibiteurs physiologiques.

La prévalence dans la population ayant des antécédents de MTEV et dans la population normale et le risque de MTEV associé à ces différents facteurs biologiques de risque sont résumés dans le tableau 13-II [5].

Tableau 13-II **Fréquence et risque thrombo-embolique des thrombophilies constitutionnelles [5].**

	Prévalence dans la population générale (p. 100)	Prévalence dans la population avec MTEV (p. 100)	Risque relatif de thrombose
Déficit en antithrombine	0,02	1	50
Déficit en protéine C	0,2-0,4	3	6,5-15
Déficit en protéine S	1	1	2
Facteur V Leiden	2-15	20-22	3-8
Facteur II G20210A	2	6	2-3

CHEZ QUELS PATIENTS LA RECHERCHE DE FACTEURS BIOLOGIQUES EST-ELLE RECOMMANDÉE ?

Les recommandations concernant cette recherche dans la MTEV ont été récemment publiées [3] et sont rappelées dans le tableau 13-III. L'élément majeur de sélection est l'âge de survenue du premier épisode, ces recherches ne devant pas être faites chez les sujets de plus de 60 ans.

L'association de ces thrombophilies biologiques aux complications obstétricales (pertes fœtales récidivantes, mort fœtale in utéro, pathologie vasculaire placentaire) a également été décrite, mais reste discutée. Leur recherche n'est pas recommandée dans ces situations dans la littérature internationale. Seule la recherche d'antiphospholipides (recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, d'anticorps anticardiolipine, d'anticorps anti-β_2-GPI) est recommandée dans cette pathologie obstétricale.

Tableau 13-III **Chez quels patients rechercher un facteur biologique de risque de MTEV ?**

Recherche recommandée	Recherche non recommandée
Premier épisode de TVP proximale et/ou EP : – avant l'âge de 60 ans – en l'absence de facteur déclenchant, dans le but d'adapter la durée du traitement anticoagulant et de définir les conduites à tenir pour les apparentés (grade C) – chez les femmes en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, compte tenu de l'impact sur la prise en charge des grossesses (grade C) *Récidive* : toute récidive de TVP proximale et/ou EP (provoquée ou non) et toute récidive de TVP distale non provoquée dont le premier épisode est survenu avant 60 ans (accord professionnel)	Premier épisode de TVP proximale et/ou EP après 60 ans (grade B) Thrombose veineuse superficielle (grade C) TVP distale, sauf détection d'antiphospholipides/anti-β_2-GPI et d'anticoagulants circulants de type lupus chez les patients lupiques (accord professionnel) Chez l'homme, pas de recherche systématique en cas de premier épisode survenant avant 60 ans ; après circonstances déclenchantes majeures (grade B) et en l'absence de famille informative (grade C)

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

QUAND RÉALISER CETTE RECHERCHE ?

En dehors des mesures des concentrations de protéine C et de protéine S, l'exploration de première intention est envisagée même pendant le traitement par AVK, si les résultats de celle-ci sont susceptibles d'influencer la durée du traitement (accord professionnel). Le bilan peut donc également être réalisé sous héparine, mais le laboratoire doit toujours être averti des traitements anticoagulants afin d'adapter les dosages. En effet, la mise en évidence d'un déficit en antithrombine ou la persistance d'antiphospholipides (caractérisée par la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou l'augmentation du taux d'anticorps anticardiolipine et/ou l'augmentation du taux d'anticorps anti-β_2-GPI) sont des thrombophilies biologiques reconnues à haut risque de récidive de MTEV. Leur mise en évidence fait proposer une augmentation de la durée du traitement anticoagulant, voire un traitement anticoagulant au long cours.

Ces recommandations ont été écrites avant le développement des nouveaux anticoagulants utilisées dans la MTEV (rivaroxaban [Xarelto®]). Cette molécule, qui a l'AMM dans la MTEV, ou le dabigatran (Pradaxa®), pour lequel l'AMM est en cours, respectivement anti-Xa et anti-IIa, interfèrent sur les dosages d'inhibiteurs de la coagulation, le test de résistance à la protéine C activée et la recherche d'anticoagulant circulant. Il est donc préférable de réaliser ces recherches après l'arrêt de ces traitements.

QUELS SONT LES DOSAGES DEMANDÉS ? (Tableau 13-IV)

- Un *hémogramme* qui permet de déceler un syndrome myéloprolifératif ou une autre hémopathie.
- Un *bilan de coagulation* comprenant un INR si le patient est sous AVK ou un TP (taux de prothrombine) en l'absence d'AVK, ainsi que le temps de céphaline activée (TCA) et le fibrinogène pour interpréter les dosages d'inhibiteurs de la coagulation.
- Le *dosage des inhibiteurs de la coagulation* : antithrombine, protéines C et S. Les méthodes de dosage recommandées [2], les valeurs normales, les causes de déficits acquis et les interférences médicamenteuses sont rappelées dans le tableau 13-V.

Tableau 13-IV **Quels dosages spécialisés demander et à quel moment ?**

Quels dosages spécialisés? Antithrombine Protéine C Protéine S Test de résistance à la protéine C activée et/ou facteur V Leiden Mutation G20210A du gène de la prothrombine Recherche de syndrome des antiphospholipides (test de coagulation et recherche d'anticorps) *Le dosage de l'homocystéine est réservé aux formes graves de MTEV chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsqu'un tableau neurologique est associé (grade C)*
Quand faire les dosages En dehors des mesures des concentrations de protéine C et de protéine S, l'exploration de première intention est envisagée même pendant le traitement par AVK. Le laboratoire doit être informé de tous les traitements anticoagulants en cours

Tableau 13-V **Dosages des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et protéine S.**

	Antithrombine	Protéine S	Protéine C
Méthode de dosage(1)	Activité co-facteur de l'héparine	Protéine S activité(2)	Activité anti-coagulante
Valeurs normales	80-120 p. 100	Protéine S libre (p. 100) : Homme : > 80 p. 100 Femme : < 50 ans : > 50 p. 100 > 50 ans : > 60 p. 100	70-140 p. 100 augmentation avec l'âge
Interférences dans les dosages	Nouveaux anticoagulants(3)	Taux élevés de facteur VIII Traitements par HNF Présence d'anti-coagulant circulant de type lupique Facteur V Leiden Nouveaux anticoagulants(3)	Idem Protéine S

(*suite*)

Tableau 13-V **Dosages des inhibiteurs de la coagulation : antithrombine, protéine C et protéine S. (*suite*)**

	Antithrombine	Protéine S	Protéine C
Déficits acquis	Atteinte hépatique Traitement par HNF Traitement par L-asparaginase	Atteinte hépatique AVK ou carence en vitamine K Grossesse Œstroprogestatifs	Atteinte hépatique AVK ou carence en vitamine K
Types de déficits constitutionnels	Type I : quantitatif Type II : qualitatif IIRS (*reactive site*) : incapable de fixer la thrombine IIHBS (*heparin-binding site*) : incapable de fixer l'héparine IIPE (pléiotropique)	Type I : quantitatif (protéine S libre, activité et totale basses) Type II : qualitatif protéine S activité basse, techniques antigéniques normales Type III : protéine S libre et activité basses ; PS totale normale	Type I : quantitatif Type II : qualitatif II AM : amido-lytique II AC : activité anti-coagulante

(1) Méthode recommandée pour identifier tous les types de déficits.
(2) Pour le dosage de la protéine S, la méthode théoriquement la plus pertinente, à utiliser en première intention, parce qu'elle est susceptible de dépister tous les types de déficit, est celle qui évalue l'activité de la protéine. Il a cependant longtemps été recommandé d'utiliser la mesure de la PSL (protéine S libre) en première intention à cause du manque de spécificité des mesures d'activité. Actuellement, ces problèmes sont largement atténués et cette mesure peut être plus largement proposée [3].
(3) Rivaroxaban, dabigatran…
HNF : héparines non fractionnées.

• La *recherche d'antiphospholipides* qui associe la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (LA), d'anticorps anticardiolipine et anti-β_2-GPI. La présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'un taux augmenté d'anticorps anticardiolipine et/ou d'un taux augmenté d'anti-β_2-GPI sur deux prélèvements réalisés à au moins 12 semaines d'intervalle, associée à des thromboses veineuses, artérielles et à des complications obstétricales définit le syndrome des antiphospholipides [6]. La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique ne doit pas être limitée à un TCA et plus particulièrement au TCA avec le réactif peu sensible au LA, de type CK Prest® (activateur kaolin) ou des activateurs acide ellagique. L'association à un test plus sensible, le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT pour *dilute Russell's viper venom time*) est recommandée. Dans ce test, la coagulation est déclenchée par l'activation du facteur X à l'aide d'un extrait de venin de vipère Russell.

Le test n'est pas sensible aux déficits en facteurs de la voie endogène. Si le test de dépistage est anormal, un test de confirmation mesurant le raccourcissement en présence d'une forte concentration de phospholipides est réalisé dans le but d'affirmer une dépendance aux phospholipides.

• Un *test de résistance à la protéine C activée*, dont le principe repose sur la mesure du TCA en l'absence et en présence de protéine C activée, sur le plasma du patient dilué dans du plasma déficient en facteur V. Les résultats sont rendus soit à l'aide du rapport des deux TCA, soit à l'aide de ratio normalisé. Les zones de normalité doivent être définies pour chaque lot de réactif et pour chaque laboratoire. Un résultat anormal doit entraîner la recherche de facteur V Leiden (mutation R506Q du gène du facteur V) par biologie moléculaire pour définir la nature homozygote ou hétérozygote de la mutation.

• Une *recherche du facteur V Leiden et du polymorphisme 20210G>A du gène de la prothrombine*. Les analyses de biologie moléculaire ne sont réalisées qu'avec le consentement écrit du patient. Le résultat est envoyé directement au prescripteur (règles précises du Code de la santé publique [J.O. du 23 juin 2000]). Le prescripteur doit informer le patient des résultats et lui donner les conseils de prévention des thromboses lors de circonstances à risque et/ou d'enquête familiale à envisager s'il y a lieu [3] (*voir* plus loin).

QUEL EST L'IMPACT DE LA MISE EN ÉVIDENCE D'UNE THROMBOPHILIE BIOLOGIQUE SUR LA DURÉE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?

Selon les recommandations françaises de traitement de la MTEV [1], une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de thrombose veineuse profonde proximale et/ou d'embolie pulmonaire est recommandée (grade A), quel que soit le contexte clinique.

Au-delà de 3 mois, le contexte clinique de survenue de l'événement thrombo-embolique veineux est le paramètre déterminant du risque de récidive thrombo-embolique et de la durée du traitement anticoagulant (Tableau 13-VI).

Seuls les facteurs biologiques de risque majeurs (déficit en antithrombine, facteur V Leiden ou mutation G20210A du gène de la prothrombine à l'état homozygote, présence et persistance d'antiphospholipides [syndrome des antiphospholipides]) ou des facteurs de risque associés peuvent faire proposer la prolongation du traitement anticoagulant.

Tableau 13-VI **Durée du traitement anticoagulant d'une thrombose veineuse profonde proximale (recommandations Afssaps 2009).**

	Facteur favorisant	**Risque annuel de récidive[1]**	**Durée de traitement[2]**	**Grade**
MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire	Chirurgie Immobilisation > 3 jours Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3 p. 100)	3 mois	Grade A
MTEV avec facteur de risque persistant majeur	Cancer en cours de traitement Syndrome des antiphospholipides	Élevé (9 p. 100)	≥ 6 mois[3]	Accord professionnel
MTEV « idiopathique »	Absence de facteur déclenchant majeur Absence de facteur de risque persistant majeur	Élevé (9 p. 100)	≥ 6 mois	Grade B

(1) Après arrêt d'un traitement de 3 mois.
(2) En dehors du contexte clinique décrit ici, d'autres facteurs, dont l'influence sur le risque thrombo-embolique est faible ou mal démontrée (voyage au long cours…), peuvent contribuer à moduler la durée optimale du traitement anticoagulant (accord professionnel).
(3) Le traitement doit être prolongé tant que le facteur de risque persiste.

La mutation du facteur V (facteur V Leiden) et celle du facteur II (mutation G20210A portant sur le gène de la prothrombine), à l'état hétérozygote, sont fréquentes, et chacune d'entre elle confère un risque modéré de développer un premier épisode de MTEV (odds-ratio [OR] de 3 environ pour la mutation G20210A et de 4 à 6 pour le facteur V Leiden). Toutes les études randomisées contrôlées et la majorité des études prospectives et rétrospectives de cohortes portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence d'association entre ces mutations et un risque accru de récidive thrombo-embolique.

ENQUÊTE FAMILIALE

Chez les porteurs de déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C et protéine S) dont le risque thrombo-embolique est élevé, l'enquête familiale est recommandée, ainsi que dans les polymorphismes multiples de type homozygotie pour le facteur V Leiden ou la mutation FIIG20210A du gène de la prothrombine et chez les doubles hétérozygotes (grade C). Le facteur biologique de risque mis en évidence chez le cas index est recherché en première intention chez les apparentés et, si le facteur biologique de risque est identifié chez l'apparenté, une étude plus complète est réalisée lors du contrôle, à la recherche d'éventuels déficits combinés.

En revanche, les avis sont divergents concernant l'utilité d'une étude familiale en cas de facteur V Leiden ou de mutation FIIG20210A hétérozygote. En cas de diagnostic de facteur V Leiden ou de mutation FIIG20210A à l'état hétérozygote, les recommandations françaises sont de n'envisager l'étude familiale que chez les femmes en âge de procréer, et après information claire sur les conséquences éventuelles (contraception, grossesse, etc.) (grade C). Cette recherche est réalisée en priorité chez les jeunes sœurs de la patiente. La recherche n'est effectuée dans tous les cas qu'à un âge supérieur à 15 ans ou avant la mise en route d'une contraception.

QUELLE CONTRACEPTION EN PRÉSENCE D'UN FACTEUR BIOLOGIQUE DE RISQUE DE THROMBOSE ET/OU D'ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE MTEV ?

Les contraceptions combinées œstroprogestatives, quels que soient le type et la dose d'œstrogènes ou encore la voie d'administration (orale, patch ou anneau vaginal), sont déconseillées chez ces patientes [4]. Les contraceptions à base de progestatifs seuls (sans œstrogènes associés) peuvent être utilisées, qu'elles soient micro- ou macro-progestatives. La contraception par implant progestatif peut aussi être envisagée. Les contraceptions par dispositifs intra-utérins (au cuivre ou bioactif délivrant de petites doses de lévonorgestrel en intra-utérin) ne sont pas contre-indiquées.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Saint-Denis, Afssaps, 2009.
2. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B et al. La recherche des facteurs biologique de risque établis de maladie thrombo-embolique veineuse : état des connaissances et conséquence pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux, 2009, *21* : 12-39.
3. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse. Sang Thrombose Vaisseaux, 2009, *21* : 5-11.
4. Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : when to ask for an assessment of hemostasis ? Which parameters ? Gyn Obst Fert, 2008 ; *36* : 448-454.
5. Rosendaal FR. Venous thrombosis : the roles of genes, environment and behaviour. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program), 2005 : 1-12.
6. Visseaux B, Masliah-Planchon J, Fischer AM, Darnige L. Diagnostic du syndrome des antiphospholipides : actualités. Ann Biol Clin, 2011, *69* : 411-418.

Chapitre 14

Démarche diagnostique en cas de suspicion de vascularite nécrosante

Loïc Guillevin

Diagnostiquer une maladie rare est toujours difficile car l'interne doit avant tout orienter sa démarche diagnostique vers des maladies plus fréquentes, pouvant nécessiter des mesures thérapeutiques urgentes. Toutefois, les vascularites nécrosantes ne sont pas exceptionnelles et il faut y penser, à la fois en cas d'atteinte d'un ou de plusieurs organes et de maladie générale systémique plus ou moins bien caractérisée.

Y PENSER DEVANT UNE ATTEINTE D'UN OU DE PLUSIEURS VISCÈRES

• Devant un *asthme* : tout asthme d'aggravation récente, associé à une éosinophilie supérieure à 1 500/mm^3, doit faire évoquer le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Il faut alors rechercher les manifestations extrasystémiques : fièvre, altération de l'état général, arthromyalgies, purpura, insuffisance cardiaque, pour citer les plus fréquents.

• Devant des *nodules pulmonaires* et des *infiltrats*. La présence de nodules pulmonaires multiples, souvent excavés, est évocatrice de la granulomatose avec polyangéite (Wegener). Il faut bien sûr rechercher aussi un « lâcher de ballons » ou des nodules d'origine infectieuse, mais le caractère excavé des nodules et leur association fréquente à des signes ORL plus ou moins prolongés conduit au diagnostic. Les

infiltrats peuvent s'observer dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) et en cas d'hémorragie alvéolaire qui ne s'observe qu'au cours des vascularites des vaisseaux de petit calibre. Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire dans la périartérite noueuse (PAN).

• Devant une *neuropathie périphérique*. La survenue rapide ou brutale d'une mononévrite multiple sensitivo-motrice et parfois douloureuse, prédominant aux membres inférieurs et à moindre titre au médian, au cubital ou au radial, doit faire évoquer le diagnostic de vascularite nécrosante. Une polynévrite sensitivo-motrice ou sensitive pure est plus exceptionnelle. Selon les vascularites, un tiers à trois quarts des malades présentent cette manifestation.

• Devant des *douleurs abdominales*. Des douleurs abdominales persistantes, isolées ou s'accompagnant d'une altération de l'état général ou de saignements digestifs peuvent évoquer le diagnostic de vascularite nécrosante. Elles sont d'autant plus évocatrices que les échographies, tomodensitométries et endoscopies ne retrouvent pas de pathologie d'organe bien nette (tumeur pancréatique par exemple). L'artériographie, plus qu'un angioscanner, peut permettre de découvrir les micro-anévrysmes et les sténoses vasculaires étagées, suggérant le diagnostic de PAN. En cas de pancréatite aiguë, l'absence de facteurs favorisants (lithiase, alcool…) et le jeune âge doivent aussi faire penser au diagnostic de vascularite nécrosante. Celle-ci est généralement associée à une ischémie digestive et la chirurgie est souvent nécessaire rapidement (contrairement aux pancréatites de cause habituelle).

• Devant une *néphropathie*. La protéinurie (même de l'ordre de 0,5 g/24 h), l'hématurie microscopique et l'insuffisance rénale sont des symptômes à systématiquement rechercher. Leur présence doit conduire à rechercher une glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune, caractéristique des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ces signes peuvent aussi traduire une néphropathie vasculaire, confirmée par angiographie. Nous recommandons de la pratiquer avant tout projet de biopsie rénale, de rechercher les ANCA et de ne réaliser une artériographie rénale que chez les patients qui n'en présentent pas.

• Devant une *atteinte cardiaque*. Les péricardites permettent exceptionnellement d'orienter le diagnostic. L'insuffisance cardiaque peut au contraire s'observer dans les vascularites nécrosantes, avant tout la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). C'est le contexte qui évoque le diagnostic : insuffisance cardiaque de novo, sans cardiopathie valvulaire ni hypertensive préexistante, présence de signes extracardiaques.

• Devant des *signes cutanés*. Un purpura vasculaire (infiltré et/ou nécrotique) est toujours le reflet d'une vascularite nécrosante, le plus souvent des vaisseaux de petit calibre. Des nodules sous-cutanés s'observent

plutôt dans les vascularites des vaisseaux de moyen calibre. Le livedo est plus rare.

• Devant une *sinusite* et *autres manifestations ORL*. La sinusite chronique, s'accompagnant de signes généraux (fièvre, fatigue) et étendue à plusieurs sites, doit suggérer le diagnostic de granulomatose avec polyangéite (Wegener). Une surdité associée complète parfois le tableau. Bien souvent, le diagnostic de granulomatose avec polyangéite (Wegener) est porté trop tardivement car les signes ORL sont banalisés tant par les malades que par les médecins.

• Devant des *signes ophtalmologiques*. Les atteintes oculaires des vascularites sont fréquentes (sclérite, uvéite, vascularites…). Il suffit de demander un avis spécialisé et le diagnostic étiologique est souvent rapidement suggéré.

• Devant des *douleurs articulaires* et *musculaires*. Elles sont très souvent rapportées par les patients. Les myalgies sont diffuses, ainsi que les atteintes articulaires qui sont d'horaire inflammatoire, jamais déformantes, avec des articulations rarement inflammatoires à l'examen.

Y PENSER DEVANT DES SIGNES GÉNÉRAUX

Ils sont souvent présents (plus des trois quarts des cas). Toute atteinte d'organe associée à un syndrome général doit faire penser au diagnostic. Un tableau de fièvre prolongée inexpliquée n'est pas rare. La fièvre est rarement isolée et des arthro-myalgies l'accompagnent souvent.

QUELLES EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES DEMANDER ?

Il y a peu d'explorations complémentaires possibles. On conseille le bilan suivant :

• *Syndrome inflammatoire*. Il faut le rechercher, mais il n'est présent que dans les trois quarts des cas.

• *ANCA*. Ces anticorps sont observés dans certaines vascularites touchant les vaisseaux de petit calibre. Une recherche en immunofluorescence, complétée par une recherche par ELISA, a une bonne spécificité, proche de 100 p 100 pour les c-ANCA, anti-PR3 (granulomatose avec polyangéite [Wegener]), moins spécifiques pour

les p-ANCA, anti-MPO (polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite [Churg-Strauss], glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune isolée).

• *Marqueurs viraux*. Des tests sérologiques pour le VHB, le VHC et le VIH doivent être systématiques et éventuellement complétés par des PCR quantifiant la réplication.

• *Paramètres biologiques usuels*. Nous ne les détaillerons pas ici.

• *Investigations radiologiques*. En cas de suspicion de granulomatose avec polyangéite (Wegener), une tomodensitométrie thoracique et ORL doit être réalisée systématiquement, initialement et en bilan de surveillance. Les radiographies conventionnelles sont toujours insuffisantes. En cas de douleur abdominale durable, la tomodensitométrie et l'artériographie peuvent être indiquées.

• *Explorations endoscopiques*. Elles ont souvent peu d'intérêt, à l'exception du lavage broncho-alvéolaire si l'on suspecte une hémorragie alvéolaire.

• *Biopsies*. Leurs indications répondent à quelques règles simples. On biopsie de préférence avec un point d'appel clinique ou biologique. Les biopsies à l'aveugle sont peu rentables, sauf chez des patients présentant une altération profonde de l'état général ou une fièvre prolongée. Dans ce cas, la vascularite étant diffuse, toute biopsie peut être positive :

— la biopsie musculaire. Elle doit porter de préférence sur les muscles distaux des membres inférieurs et n'être proximale que si le malade a des douleurs dans le territoire biopsié. Elle peut être chirurgicale ou instrumentale ;

— la biopsie neuromusculaire. Elle ne se pratique qu'en cas de neuropathie. On ne doit jamais biopsier un rameau nerveux chez un malade qui n'a pas au préalable de signe sensitif ;

— la biopsie rénale. Systématique en cas de suspicion de glomérulonéphrite et après avoir écarté une néphropathie vasculaire, elle permet le diagnostic, mais informe aussi du pronostic fonctionnel rénal ;

— la biopsie pulmonaire. Elle a moins d'indication depuis la recherche des ANCA. Ce geste peut être dangereux, il est douloureux et doit être réservé à des cas précis, après discussion multidisciplinaire ;

— la biopsie de l'artère temporale. Elle est systématique en cas de céphalée et peut montrer la vascularite nécrosante. Elle pourrait aussi être faite à titre systématique, même en l'absence de céphalées ;

— autres biopsies. Tout organe qui est cliniquement intéressé par la vascularite peut être biopsié, si le besoin s'en fait sentir. Toutefois, la biopsie ne doit pas faire retarder le moment du traitement. Les signes histologiques peuvent persister encore quelques semaines après qu'un traitement de la vascularite a été débuté.

QUELLE STRATÉGIE D'EXPLORATION ?

Nous résumons ci-dessous, en quelques figures, les stratégies d'investigation que nous conseillons.

Symptômes	• Inflammation • Virus ? • Protéinurie, hématurie • ANCA ?	Si ANCA + HAL et/ou GNEC
	Confirmation : biopsies	• Granulomatose avec polyangéite (Wegener) • Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) • Polyangéite microscopique
ANCA +	Pas d'HAL, ni de GNEC	Granulomatose avec polyangéite (Wegener) Polyangéite microscopique Si asthme : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)
		Biopsies : peau, nerf, muscle
Pas d'ANCA	On ne peut pas exclure une vascularite des petits vaisseaux Si virus + : PAN, cryoglobulinémie, etc.	
Pas d'ANCA, ni virus	Neuropathie : biopsie Douleur abdominale : artériographie Insuffisance rénale : artériographie ± biopsie	
Biopsies	Mononévrite multiple : muscle et nerf Absence de neuropathie : muscle seul (IRM) Purpura : peau Rein : après artériographie, si pas d'ANCA Artérite temporale +++	

GNEC : glomérulonéphrite extracapillaire ; HAL : hémangiome alvéolaire.

Chapitre 15

Bilan d'une surdité auto-immune

Thierry Généreau et Loïc Guillevin

Les surdités auto-immunes (SAI) sont des atteintes audiovestibulaires généralement bilatérales, sans cause habituelle retrouvée, et qui répondent à un traitement immunomodulateur comportant essentiellement des corticoïdes. Cette définition « par défaut » indique bien qu'il n'existe pas de marqueur biologique spécifique à cette entité et que les limites des SAI sont floues, même si elles correspondent à une indiscutable réalité clinique.

Plus rarement, une surdité survient au cours d'une maladie systémique caractérisée et semble liée à un mécanisme auto-immun. Dans d'autres pathologies systémiques, une surdité peut être liée à une arthrite ossiculaire (polyarthrite rhumatoïde) ou à une atteinte destructrice du rocher (histiocytose langerhansienne), ce qui ne rentre pas dans le cadre des SAI.

SURDITÉS AUTO-IMMUNES AU COURS DES MALADIES SYSTÉMIQUES

Des surdités ont été décrites au cours de nombreuses maladies systémiques et auto-immunes (Tableau 15-I). Il existe peu d'études contrôlées qui permettent de définir que ces associations ne sont pas fortuites.

Les maladies où l'atteinte de l'oreille interne est la plus fréquente, voire constitutive, sont le syndrome de Cogan, la polychondrite atrophiante et le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Tableau 15-I **Principales maladies systémiques au cours desquelles des surdités ont été décrites.**

Association très fréquente
Syndrome de Cogan
Polychondrite atrophiante
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Association fréquente(1)
Périartérite noueuse
Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
Maladie de Behçet
Lupus érythémateux systémique/syndrome des antiphospholipides
Maladie de Crohn
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Association rare
Artérite à cellules géantes et autres vascularites
Sarcoïdose
Maladie de Still de l'adulte

(1) En l'absence cependant de preuve formelle de lien de causalité.

SURDITÉS AUTO-IMMUNES ISOLÉES

Les SAI isolées sont responsables de manifestations cliniques variées, majoritairement observées chez les femmes (65 p. 100). Typiquement, elles sont responsables de surdités de perception bilatérales progressives (plusieurs semaines), souvent associées à des manifestations vestibulaires. En fait, on décrit dans le cadre des SAI des surdités brusques, voire certains syndromes proches de la maladie de Ménière, avec vertiges et acouphènes.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE

Le diagnostic de SAI est un diagnostic d'élimination. Il convient donc, devant une surdité de perception, d'éliminer les causes

familiales, infectieuses, traumatiques ou toxiques. En l'absence de cause ORL évidente, l'interrogatoire et l'examen clinique cherchent des signes témoignant d'une maladie systémique associée (arthralgies, signes vasculaires, lésions cutanées, signes ophtalmologiques…).

Le bilan biologique d'une surdité supposée auto-immune n'est pas codifié. Aucun marqueur spécifique n'est disponible, même si certains auteurs ont décrit une réactivité lymphocytaire en présence d'extraits d'oreille interne ou des anticorps dirigés contre des antigènes locaux. Aucun de ces tests n'a prouvé sa rentabilité diagnostique et n'est de pratique courante, ces anticorps n'ont pas de rôle pathogène défini.

L'IRM du rocher et de la fosse postérieure doit être systématique, afin de ne pas méconnaitre une cause locale qui permettrait d'écarter le diagnostic de SAI.

DÉMARCHE THÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic de SAI est si difficile à porter que sa définition dépend de la corticosensibilité de la surdité. Il n'y a pas d'études contrôlées d'envergure disponibles, mais l'expérience plaide pour la prescription des corticoïdes pour une durée d'au moins un mois, à une dose de 1 mg/kg/j de prednisone, certaines améliorations étant tardives. La valeur des perfusions de méthylprednisolone, de l'association à des anticoagulants ou des anti-agrégants plaquettaires n'a pas été démontrée. L'indication des traitements immunosuppresseurs doit être soigneusement pesée, en mesurant les risques induits par ces médicaments. Il n'existe aucune preuve du bénéfice à associer une immunosuppression aux corticoïdes, et une étude a montré que le méthotrexate n'apportait rien de plus que le placebo. En général, on réserve les immunosuppresseurs aux échecs de la corticothérapie. L'azathioprine, le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil sont empiriquement proposés.

Quelques anecdotes ont montré une efficacité de l'infliximab et, à un moindre degré, du rituximab. Ces observations isolées ne permettent pas de les recommander et des essais contrôlés sont nécessaires.

Chapitre 16

Démarche diagnostique devant une neuropathie périphérique

Jean-Marc Léger

Les neuropathies périphériques (NP) sont un motif fréquent de consultation spécialisée en neurologie, mais aussi en médecine générale. Elles recouvrent un spectre très varié d'affections dont le seul lien est l'atteinte focale ou diffuse du système nerveux périphérique. La première démarche est de savoir reconnaître une neuropathie périphérique, ce qui nécessite dans un premier temps une évaluation clinique et électrophysiologique systématique et des examens de laboratoire de première ligne.

Ce n'est qu'en cas d'échec de cette première démarche que l'on doit recourir à des examens plus sophistiqués de deuxième ligne, tels qu'une ponction lombaire, une biopsie neuromusculaire, la détection d'anticorps sériques dirigés contre des antigènes du nerf périphérique ou un examen par génétique moléculaire.

Cette deuxième évaluation est conduite de préférence par des équipes spécialisées qui regroupent l'ensemble des compétences cliniques, électrophysiologiques, neuropathologiques et immunologiques.

Le diagnostic étiologique des polyneuropathies, cause la plus fréquente des neuropathies périphériques, est souvent difficile même pour un neurologue averti, en raison :

— de la difficulté à définir des critères cliniques et électrophysiologiques qui permettent une classification pertinente ;

— du très grand nombre de causes répertoriées de polyneuropathie. En outre, des maladies telles qu'un diabète ou l'infection par le VIH-1 peuvent se compliquer de tous les types connus de polyneuropathie, et certaines polyneuropathies chroniques telles que les axonopathies peuvent être dues à plusieurs causes concomitantes.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DANS UNE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

ÉVALUATION CLINIQUE

Interrogatoire

La première démarche est de retracer l'histoire évolutive de la neuropathie périphérique, en particulier :

— la *nature* et le *siège des premiers symptômes* : moteurs, sensitifs, dysautonomiques ;

— le *profil évolutif* : progressif, en marche d'escaliers ou à rechutes.

Ces données peuvent déjà orienter vers le type de la neuropathie périphérique et, le cas échéant, son mécanisme. Ainsi la survenue de symptômes moteurs et/ou sensitifs de siège distal aux membres inférieurs est-elle en faveur d'un processus longueur-dépendant débutant à l'extrémité des fibres les plus longues, qui est observé en règle générale dans les polyneuropathies axonales (*dying-back*).

En revanche, l'apparition de symptômes moteurs et/ou sensitifs aux membres supérieurs, de façon symétrique ou asymétrique, est en faveur d'une mononeuropathie multifocale ou d'une neuropathie inflammatoire de mécanisme dysimmunitaire. Quant à l'étude du profil évolutif, elle permet de distinguer les polyneuropathies aiguës des polyneuropathies subaiguës et chroniques (*voir* plus loin).

Un autre point important est de préciser soigneusement :

— les antécédents familiaux ;

— une exposition prolongée à un produit toxique d'origine industrielle ou environnementale ;

— les habitudes en matière d'intoxication alcoolique ou de prise médicamenteuse ;

— l'existence d'une maladie générale connue ou de symptômes et signes orientant vers une telle affection.

La qualité des symptômes moteurs et/ou sensitifs peut également être utile dans le diagnostic du type et de la cause de la neuropathie périphérique. Les symptômes sensitifs comprennent les paresthésies à type de sensations non douloureuses de piqûre d'aiguilles, de fourmillements et les dysesthésies douloureuses à type de brûlures, de sensation de décharges électriques.

Les douleurs neuropathiques sont plus fréquemment observées dans les polyneuropathies touchant électivement ou préférentiellement les fibres myélinisées de petit calibre et les fibres amyéliniques (neuropathies « à petites fibres »). L'existence de sensation de striction des extrémités, de sensations anormales sous la plante des pieds ou

autour des doigts avec difficulté à exécuter les mouvements fins ou d'une ataxie sont en faveur de l'atteinte des fibres myélinisées de gros calibre. La présence de symptômes orientant vers une atteinte du système nerveux autonome (hypotension orthostatique, diarrhée, sécheresse de la bouche) amène à évoquer un diabète ou une amylose. Les symptômes moteurs sont, outre la faiblesse musculaire segmentaire, la présence de crampes et de fasciculations.

Examen neurologique

Il relève, outre l'existence de signes déficitaires moteurs et sensitifs, leur type et leur distribution spatiale. Un déficit sensitif en chaussettes et en gants est habituellement observé dans les polyneuropathies longueur-dépendantes. En outre, un déficit prédominant sur la sensibilité thermo-algique oriente vers une polyneuropathie touchant électivement les petites fibres myélinisées. En revanche, un déficit prédominant sur la sensibilité proprioceptive, associé à une aréflexie généralisée, oriente vers une atteinte prédominante des grosses fibres myélinisées. Le déficit moteur est habituellement distal dans les polyneuropathies axonales chroniques, et un déficit moteur proximal précoce s'observe dans les polyradiculonévrites chroniques inflammatoires. Le déficit moteur peut s'accompagner d'un degré variable d'amyotrophie. Les réflexes ostéotendineux (ROT) sont habituellement diminués ou abolis, mais peuvent être préservés dans les polyneuropathies touchant électivement les petites fibres myélinisées. Une atteinte des nerfs crâniens est souvent observée dans les mononeuropathies multifocales et dans les polyradiculonévrites inflammatoires.

Au terme de cette évaluation clinique, les neuropathies périphériques peuvent être classées, d'une part, en mononeuropathies focales et radiculopathies (qui ne seront pas développées ici) et, d'autre part, en polyneuropathies et mononeuropathies multifocales. Les polyneuropathies sont les plus fréquentes et peuvent être rangées en polyneuropathies sensitivomotrices, sensitives ou motrices pures. Les polyneuropathies sensitives pures sont le plus souvent des axonopathies, plus rarement des myélinopathies et encore plus rarement des ganglionopathies sensitives primitives. Les polyneuropathies motrices pures sont rares et seul un examen clinique et électrophysiologique bien conduit peut les distinguer des affections du motoneurone, de la myasthénie, du syndrome de Lambert-Eaton et des affections musculaires primitives.

EXAMEN ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE

C'est la seconde étape essentielle de la démarche diagnostique devant une neuropathie périphérique. Elle doit être conduite de façon

systématique et en même temps adaptée aux résultats enregistrés pour chaque cas particulier. Nous ne détaillerons pas ici les techniques, pour lesquelles le lecteur peut se reporter aux ouvrages spécialisés [1, 2, 4]. Les résultats de l'examen électrophysiologique permettent de compléter les données de l'évaluation clinique et surtout de préciser le type axonal ou démyélinisant de la neuropathie périphérique (Tableau 16-I).

EXAMENS DE LABORATOIRE

Les examens biologiques de routine que l'on doit programmer dans l'évaluation d'une neuropathie périphérique sont la NFS, la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP), la glycémie, la créatinémie, le ionogramme sanguin, le bilan hépatique, la recherche de cryoglobuline, l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des protéines sanguines, la recherche de facteur rhumatoïde, d'anticorps antinucléaires, anti-ADN, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), le dosage du complément sérique, la recherche de complexes immuns, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les sérologie de la maladie de Lyme, de l'infection par le VIH-1 et 2 et le HTLV-1, des hépatites B et C, la recherche d'anticorps anti-SS-A (Ro) et SS-B (La) et le dosage sérique de la vitamine B_{12} et de l'acide folique.

Dans les polyneuropathies démyélinisantes, une recherche d'anticorps sériques dirigés contre des antigènes présents dans la myéline du nerf périphérique (*myelin associated glycoprotein* [MAG], glycolipides, GM1, etc.) est utile. Dans les neuropathies sensitives, il faut rechercher les anticorps anti-neuronaux (Hu, Yo etc.)

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est utile dans les neuropathies démyélinisantes où elle met en évidence une augmentation de la protéinorachie sans réaction cellulaire. La présence de leucocytes dans le LCR est observée dans la maladie de Lyme, l'infection par le VIH ou les lymphomes.

BIOPSIE NERVEUSE

Elle est généralement pratiquée dans les polyneuropathies aiguës lorsque existe une suspicion de vascularite et dans les polyneuropathies chroniques lorsque aucun diagnostic étiologique ne peut être retenu au terme d'une évaluation de première ligne très complète, ou que l'évolution est d'emblée sévère. La biopsie nerveuse est souvent d'une aide décisive dans certaines causes : amylose, vascularite, sarcoïdose, lèpre, leucodystrophie ou maladies de surcharge. Dans de nombreux autres cas, elle peut constituer un examen très utile au diagnostic, par exemple, en montrant des dépôts de paraprotéine dans les polyneuropathies associées à une dysglobulinémie ou encore la présence d'infiltrats de cellules mononucléées périvasculaires dans les polyneuropathies inflammatoires, infectieuses ou paranéoplasiques.

Tableau 16-I **Corrélation anatomo-électro-physiologique dans les principales neuropathies périphériques.**

	Électromyographie		**Conduction motrice**				**Conduction sensitive**	
	Fibrillation au repos	**Effort**	**VC**	**LD**	**Ampl.(1)**	**Blocs de conduction**	**VC**	**Ampl.(2)**
Axonopathies	0 à +++ selon l'intensité de la dénervation	PUM, Pot. Poly	N ou Sub. N	N ou Sub. N	↓↓	0	N ou Sub. N	↓↓
Myélinopathies	0	PUM	↓↓	↑↑	N étalée avec dispersion	0 ou +	↓	N étalée avec dispersion
Neuronopathies	0 à ++	↓↓ PUM, PUM larges et géants	N ou Sub. N	N ou Sub. N	↓↓	0	N	N
Neuronopathies sensitives	0	N	N	N	N	0	N ou Sub. N	↓↓

Ampl.(1) : amplitude du potentiel évoqué musculaire ; Ampl.(2) : amplitude du potentiel évoqué sensitif ; LD : latence distale ; N : normal ; Pot. Poly. : potentiels polyphasiques ; PUM ; potentiels d'unité motrice ; Sub. N : subnormale ; VC : vitesse de conduction. 0 : absent ; + : présent.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UNE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE

Nous n'envisagerons ici que le diagnostic étiologique des polyneuropathies et mononeuropathies multifocales.

Quelle période choisir pour définir une polyneuropathie (ou une mononeuropathie multifocale) aiguë, subaiguë ou chronique ? Les formes aiguës sont rares et dues à un nombre limité de causes. Elles se développent habituellement en quelques semaines, et leur diagnostic étiologique regroupe surtout les vascularites, les processus inflammatoires d'origine dysimmunitaire (syndrome de Guillain-Barré) et les processus paranéoplasiques. Les polyneuropathies subaiguës ont une évolution comprise entre 1 et 4 mois. Toutefois, dans la majorité des cas, la démarche diagnostique devant une polyneuropathie est conduite après une durée de 4 à 6 mois, ce qui caractérise les formes chroniques.

POLYNEUROPATHIES ET MONONEUROPATHIES MULTIFOCALES AIGUËS

Les axonopathies aiguës sont dues en premier lieu à une vascularite, surtout la périartérite noueuse, à une intoxication aiguë (thallium, lithium), à la décompensation brutale d'une neuropathie chez un diabétique, observée par exemple lors de la mise en route d'un traitement par l'insuline, à une carence nutritionnelle sévère chez un alcoolique chronique ou à une porphyrie aiguë intermittente (rare). Actuellement, on insiste sur la fréquence des polyradiculonévrites aiguës axonales qui sont consécutives à des infections épidémiques, et en particulier à celle par *Campylobacter jejuni*. Les myélinopathies aiguës sont dominées par le syndrome de Guillain-Barré.

Enfin, une polyneuropathie aiguë motrice peut être due à la poliomyélite antérieure aiguë et à la diphtérie, survenant chez des sujets ayant échappé à la vaccination systématique.

POLYNEUROPATHIES ET MONONEUROPATHIES MULTIFOCALES CHRONIQUES

Mononeuropathies multifocales

Elles sont moins fréquentes que les polyneuropathies et leur cause est le plus souvent identifiable (Tableau 16-II). Elles relèvent le plus

Tableau 16-II **Mononeuropathies multiples.**

Vascularites et divers
Périartérite noueuse Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif Cryoglobulinémie Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) Granulomatose avec polyangéite (Wegener) Diabète Maladie de Lyme Infection par le VIH
Infiltration
Lymphomes Amylose Lèpre Sarcoïdose
Causes dysimmunitaires
Neuropathie sensitivomotrice à blocs de conduction persistants Neuropathie motrice pure à blocs de conduction persistants
Causes héréditaires
Neuropathie par hypersensibilité aux points de compression

souvent d'un mécanisme axonal qui est causé par une vascularite ou un processus infiltrant. Les mononeuropathies multifocales peuvent être dues aussi à un mécanisme démyélinisant acquis ou héréditaire.

Ganglionopathies sensitives pures

Les causes reconnues sont peu nombreuses. Les formes paranéoplasiques ont une évolution sévère en quelques mois et le diagnostic repose sur la mise en évidence du cancer, le plus souvent pulmonaire anaplasique à petites cellules, et sur le dosage sérique des anticorps anti-Hu. D'autres formes sont associées à un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, à une intoxication par la vitamine B_6 ou à des effets secondaires des traitements anticancéreux (cisplatine, taxol), plus rarement à une maladie mitochondriale ou à une maladie

hérédo-dégénérative (maladie de Friedreich). Dans plus de la moitié des cas, aucune cause n'est reconnue malgré des évaluations répétées : certaines de ces neuronopathies sensitives ataxiantes « idiopathiques » pourraient être d'origine dysimmunitaire.

Polyneuropathies démyélinisantes

Dans les polyneuropathies démyélinisantes chroniques, l'examen électrophysiologique permet la distinction entre celles qui s'accompagnent d'un ralentissement uniforme de la conduction motrice et celles qui s'accompagnent d'un ralentissement hétérogène de la conduction motrice. Les premières regroupent essentiellement des causes héréditaires dont la variété la plus fréquente est la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) de type Ia (où il existe une duplication sur le chromosome 17 dans la région codant le gène de la PMP 22). Les autres formes héréditaires sont la CMT Ib, la CMT III, les leucodystrophies et la maladie de Refsum.

Les polyneuropathies démyélinisantes s'accompagnant d'un ralentissement hétérogène de la conduction motrice (blocs de conduction, allongement disproportionné des latences distales motrices et des ondes tardives) sont, d'une part, les polyradiculonévrites chroniques idiopathiques inflammatoires et, d'autre part, les polyneuropathies associées à une gammapathie monoclonale bénigne à IgM, IgG ou plus rarement IgA.

Polyneuropathies axonales

Ce sont les plus fréquentes des polyneuropathies et aussi celles où le pourcentage de causes non reconnues est le plus important, avoisinant 50 p. 100 dans certaines séries. Le tableau 16-II donne la liste des principales causes : les plus fréquentes sont les causes métaboliques (diabète, alcoolisme chronique associé à une dénutrition, insuffisance rénale), les causes héréditaires et les causes toxiques. Viennent ensuite les maladies systémiques (périartérite noueuse, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, sarcoïdose), les dysglobulinémies, les cryoglobulinémies, les cancers, l'amylose et l'infection par le VIH. Lorsque aucune cause n'est reconnue malgré des évaluations répétées et complètes, on parle de polyneuropathie axonale chronique « idiopathique » (PACI). La possibilité pour un patient atteint de PACI de développer un cancer, un lymphome ou une gammapathie monoclonale bénigne dans les 5 ans suivant le diagnostic justifie une surveillance systématique pendant cette période.

Tableau 16-III **Axonopathies chroniques.**

Métaboliques	**Autres maladies systémiques**
Diabète Insuffisance rénale Hypothyroïdie Acromégalie	Cancers Sarcoïdose Lèpre Maladie de Lyme Infection par le VIH
Carences	**Dysglobulinémies**
Vitamine B_1 (alcoolisme/dénutrition) Vitamine B_{12} Vitamine E	Myélome multiple Gammapathie monoclonale à IgG de signification indéterminée Amylose AL
Toxiques	**Causes héréditaires**
• D'origine industrielle : plomb, mercure, N-hexane, thallium, acrylamide • D'origine médicamenteuse : almitrine, vincristine, izoniazide, disulfirame, métronidazole, thalidomide, dapsone, ddi, taxol, docétaxel	Maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 Neuropathie amyloïde
Maladies systémiques inflammatoires	
Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif Cryoglobulinémie Connectivite mixte	

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bouche P, Léger JM, Vallat JM. Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples (volume 1). *In :* Traité de neurologie. Paris, Doin, 2003, 402 pages.
2. Bouche P, Léger JM, Vallat JM. Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples (volume 2). *In :* Traité de neurologie. Paris, Doin, 2004, 429 pages.
3. Cros D. A practical approach to diagnosis and management of peripheral neuropathy. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2001, 432 pages.
4. Fournier E. Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse, 3e éd. Paris, Tec&Doc/Lavoisier, 2013.

Chapitre 17

Diagnostic et conduite à tenir devant un accident vasculaire cérébral à la phase aiguë

Marion Apoil, Vincent Guiraud
et Emmanuel Touzé

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité, la deuxième cause de démence et de handicap physique acquis non traumatique. Trois quarts des AVC surviennent chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Un handicap sévère persiste chez un tiers des survivants et le taux de récidive à 5 ans est d'environ 20 p. 100. Les AVC ischémiques (ou infarctus cérébraux et accident ischémique transitoire [AIT]) représentent 80 p. 100 des AVC, les hémorragies intracérébrales (HIC) 15 p. 100 et les hémorragies méningées 5 p. 100 (non détaillées dans ce chapitre). Les thrombophlébites cérébrales sont plus rares.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

ARGUMENTS CLINIQUES

Un AVC est un déficit neurologique focal, d'installation brutale ou rapide et d'origine vasculaire présumée.

La sémiologie des AVC ischémiques est résumée dans les tableaux 17-I et 17-II. Les petits infarctus profonds ou lacunes (Tableau 17-III)

Tableau 17-I **Principaux syndromes cliniques des infarctus carotidiens.**

Territoire artériel	Territoire superficiel	Territoire profond (artères perforantes)
Artère cérébrale moyenne ou sylvienne	Déficit sensitivomoteur à prédominance brachiofaciale Hémisphère dominant : aphasie (de Broca et de Wernicke), parfois apraxie idéomotrice Hémisphère mineur : hémi-négligence, anosognosie, asomatognosie Parfois syndrome frontal, HLH Infarctus sylvien total : hémiplégie massive avec déficit sensitif variable, HLH, déviation forcée du regard, aphasie globale (voire mutisme) ou hémi-négligence, anosognosie…	Déficit sensitivomoteur complet et proportionnel aux trois étages ou brachiofacial Aphasie sous-corticale (transcorticale motrice) si hémisphère dominant, négligence, anosognosie, hémi-asomatognosie si hémisphère mineur
Artère cérébrale antérieure	Déficit moteur à prédominance crurale, atteinte sensitive brachiofaciale, trouble de la latéralité du regard, syndrome frontal, aphasie transcorticale motrice parfois précédée d'un mutisme, confusion Infarctus bilatéral : mutisme akinétique	
Artère choroïdienne antérieure	Déficit moteur complet et proportionnel, atteinte sensitive variable, HLH, parfois aphasie sous-corticale ou négligence spatiale, mais moins marquées que dans un infarctus sylvien	

HLH : hémi-anopsie latérale homonyme.

Tableau 17-II **Principaux syndromes cliniques des infarctus vertébrobasilaires.**

Topographie	**Symptomatologie clinique**		
	Mésencéphale	**Protubérance**	**Bulbe**
Tronc cérébral	Syndromes alternes : hémiplégie controlatérale et atteinte du III ou syndrome cérébelleux ou choréo-athétose homolatéraux Parfois, trouble de la vigilance, paralysie de la verticalité du regard	Paralysies oculomotrices : ophtalmoplégie internucléaire, atteinte de la latéralité du regard (VI), paralysie faciale périphérique, parfois associées à une hémiplégie controlatérale Atteinte bilatérale : *locked-in syndrome*	Médian : XII homolatéral et hémiplégie opposée Latéral : atteinte des nerfs mixtes (IX, X, XI), syndrome cérébelleux et vestibulaire, hypo-esthésie faciale, syndrome de Claude Bernard-Horner homolatéral et déficit sensitif controlatéral (syndrome de Wallenberg)
Cervelet	Territoire supérieur : syndrome cérébelleux cinétique, syndrome de Claude Bernard-Horner, déficit sensitif thermo-algique, paralysie du IV controlatérale	Territoire antéro-inférieur : syndrome cérébelleux cinétique, syndrome de Claude Bernard-Horner, déficit sensitif thermo-algique, paralysie des VI, VII, VIII controlatérale	
Artère cérébrale postérieure	HLH ou quadranopsie, hallucinations visuelles, hémi-négligence visuelle, alexie, anomie des couleurs, trouble de la reconnaissance des visages (prosopagnosie) ou des objets, aphasie transcorticale sensorielle, état confusionnel		

(*suite*)

Tableau 17-II (*suite*).

Topographie	**Symptomatologie clinique**		
	Mésencéphale	**Protubérance**	**Bulbe**
Thalamus	Troubles sensitifs (thermo-algiques, proprioceptifs), aphasie, négligence visuospatiale, quadranopsie supérieure, trouble de la vigilance, état confusionnel, mouvements anormaux (choréo-athétose), ataxie, altération de la verticalité du regard, trouble de la mémoire…		

HLH : hémi-anopsie latérale homonyme.

Tableau 17-III **Principaux syndromes lacunaires.**

Hémi-syndrome moteur pur
Hémi-syndrome sensitif pur
Hémiplégie-ataxie
Dysarthrie et main malhabile

surviennent dans le territoire des artères perforantes et donnent des tableaux cliniques bien individualisés. Un AIT est un épisode bref de dysfonctionnement neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, sans preuve d'infarctus aigu sur l'imagerie (Tableau 17-IV). On parle d'« AIT possible » par opposition à « AIT probable » quand les symptômes sont évocateurs, mais ne doivent pas faire retenir le diagnostic d'AIT en première intention s'ils sont isolés.

Les symptômes des HIC ne sont pas spécifiques. Seule l'imagerie cérébrale permet d'affirmer la nature ischémique ou hémorragique de l'AVC. En dehors du déficit neurologique focal, les céphalées, les vomissements, les troubles de la vigilance et/ou les crises comitiales sont plus fréquents que dans les AVC ischémiques. La topographie est hémisphérique profonde (70 p. 100 des cas), sous-tentorielle (20 p. 100) ou lobaire (10 p. 100).

Une thrombophlébite cérébrale est évoquée devant des céphalées associées à des signes focaux, des crises comitiales et des troubles de la vigilance.

Tableau 17-IV **Symptômes compatibles avec le diagnostic d'AIT.**

AIT probable	**AIT possible**
Cécité monoculaire transitoire	Vertige
Déficit moteur et/ou sensitif	Diplopie
Aphasie isolée	Dysarthrie
HLH ou cécité corticale	Trouble de la déglutition
	Trouble de l'équilibre
	Drop-attack
	Symptômes sensitifs isolés (partie d'un membre ou une hémiface)

HLH : hémi-anopsie latérale homonyme.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est la technique la plus sensible pour le diagnostic d'AVC. Les séquences de diffusion permettent de diagnostiquer une ischémie dès les premières heures (sous la forme d'un hypersignal) et d'évaluer l'ancienneté des lésions, la zone de pénombre (zone hypoperfusée) et l'état de la circulation artérielle (angio-IRM ou ARM). Pour les HIC, la séquence T2* permet de rechercher spécifiquement un saignement. Enfin, la combinaison de plusieurs séquences d'IRM (notamment une séquence injectée dite 3D SPGR) permet le plus souvent de faire le diagnostic de thrombophlébite.

La tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste garde encore une place prépondérante en raison de sa plus grande accessibilité et permet de différencier une HIC (hyperdensité ne respectant pas un territoire artériel) d'un infarctus cérébral (hypodensité). Dans les premières heures d'une ischémie cérébrale, elle peut être normale et doit alors être refaite 24 ou 48 heures après pour visualiser la zone infarcie. Elle reste peu sensible pour les infarctus de la fosse postérieure et/ou de petite taille.

Actuellement, si l'imagerie initiale réalisée est une tomodensitométrie, il est recommandé de compléter par un angioscanner cérébral qui permet une évaluation de la vascularisation artérielle extra- et intracrânienne et renseigne sur la qualité de la vascularisation collatérale cérébrale (facteur prédictif du volume final de l'infarctus et du pronostic fonctionnel en l'absence de recanalisation).

PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE À LA PHASE AIGUË

L'AVC est une urgence diagnostique et thérapeutique, nécessitant une prise en charge spécialisée, idéalement dans une unité neurovasculaire (UNV).

ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE

L'AIT est une urgence diagnostique et thérapeutique. En effet, le risque d'infarctus cérébral est élevé dans les jours et semaines qui suivent un AIT. Il est donc urgent de réaliser un bilan étiologique et de débuter une prévention secondaire adaptée (*voir* plus loin, « Causes et

bilan étiologique »). En l'absence d'orientation étiologique, un traitement par antiplaquettaire (aspirine, clopidogrel ou, au cas par cas, une association d'antiplaquettaires) doit être instauré au plus vite.

INFARCTUS CÉRÉBRAL

La prise en charge repose sur des mesures générales et un traitement adapté à la cause, ce qui nécessite la réalisation d'un bilan étiologique en urgence, en particulier une exploration des vaisseaux cervicaux et intracrâniens et un monitoring cardiaque.

Fibrinolyse

Elle peut être réalisée par voie intraveineuse (rt-PA) si le délai inférieur à 4,5 heures. Le traitement fibrinolytique doit être réalisé dans une unité neurovasculaire (UNV), après confirmation radiologique du diagnostic et vérification des nombreuses contre-indications. En l'absence d'accès à une UNV, l'indication d'une thrombolyse doit être portée après téléconsultation par télémédecine avec le médecin neurovasculaire de l'UNV où le patient sera transféré secondairement après la fibrinolyse.

En pratique, avant même de réaliser une imagerie cérébrale, il faut contacter une UNV pour tout patient ayant fait un AVC et susceptible de recevoir un traitement thrombolytique. Les techniques de revascularisation endovasculaire (fibrinolyse, thrombectomie) sont actuellement en cours d'évaluation, mais sont déjà proposées dans certaines situations particulièrement graves comme les occlusions basilaires.

Mesures générales

- *Surveillance neurologique* : le niveau de vigilance et l'état neurologique (score NIHSS [*NIH stroke score*]) doivent être évalués le plus précocement possible et surveillés à intervalles réguliers.
- *Monitoring cardiaque* : un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé initialement, au mieux le patient doit avoir un monitoring cardiaque.
- *Prise en charge de la pression artérielle* : respecter l'hypertension artérielle (HTA) contemporaine de la phase aiguë, sauf en cas de thrombolyse où la pression ne doit pas dépasser 185-110 mmHg. En dehors de ce contexte, maintenir une pression artérielle (PA) inférieure à 220-120 mmHg. Éviter la voie intramusculaire et sublinguale, privilégier la voie intraveineuse (nicardipine, labétalol et urapidil). Il

n'est généralement pas nécessaire d'interrompre les traitements hypotenseurs antérieurs.

L'hypotension doit surtout faire rechercher une insuffisance cardiaque, une déshydratation ou une embolie pulmonaire. Parfois, il est nécessaire d'utiliser un remplissage vasculaire, voire des vasopresseurs.

• *Fonction respiratoire* et *déglutition* :

— lutter contre l'hypoxie (aggrave l'ischémie) et l'hypercapnie (aggrave l'œdème cérébral) ;

— arrêt de l'alimentation orale si fausse route, oxygénothérapie si nécessaire. Les troubles de déglutition peuvent être dépistés simplement par un essai d'ingestion d'une petite quantité d'eau.

• *Prise en charge des infections* et de la *fièvre* : toute hyperthermie supérieure à 37,5 °C doit être explorée et traitée (infections pulmonaires ou urinaires le plus souvent).

• *Équilibre hydro-électrolytique, glycémique* (lutte contre l'hyperglycémie) et *nutritionnel.*

• *Prévention des complications de décubitus et thrombo-emboliques veineuses* : mobilisation précoce (kinésithérapie, nursing…) et héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive pour les patients à mobilité réduite.

• *Prévention de l'ulcère de stress* (surtout si antécédent d'ulcère) et des *escarres*.

• *Traitement des complications neurologiques* :

— crises d'épilepsie (aucune indication à un traitement préventif) ;

— œdème cérébral (maximum entre le 3e et 5e jour) : corticoïdes inutiles, on peut proposer des solutions hyperosmolaires (mannitol) en milieu spécialisé, plus rarement, une chirurgie (hémicraniectomie dans les infarctus sylviens malins pour des patients de moins de 60 ans).

Traitements antithrombotiques

• *Aspirine* : c'est le traitement de référence. Dès que possible, si la thrombolyse n'est pas réalisable, l'aspirine est prescrite à la dose de 160 à 300 mg/j par voie orale ou par voie intraveineuse si besoin. En cas de thrombolyse, l'aspirine est introduite après la 24e heure en l'absence de saignement sur l'imagerie cérébrale de contrôle.

• *Héparines à dose curative* : l'utilisation systématique d'une héparine à dose hypocoagulante n'est pas recommandée à la phase aiguë, même en présence d'une fibrillation atriale (FA). Elle est prescrite dans des indications très limitées plus ou moins consensuelles : dissection cervicale symptomatique, thrombus intraluminal, cardiopathie emboligène majeure (FA à très haut risque, valve cardiaque mécanique). Il faut toujours tenir compte du risque hémorragique : isché-

mie étendue, trouble de la vigilance, HTA non contrôlée… Chez les patients en FA, les recommandations européennes proposent l'instauration immédiate d'une anticoagulation en cas d'AIT ou d'infarctus cérébral mineur et une introduction différée de quatre semaines en cas d'infarctus cérébral plus sévère.

• *Héparines à dose préventive* : elles sont indiquées chez tous les patients à mobilité réduite.

HÉMORRAGIE INTRACRÂNIENNE

• *Traitement médical* : les mesures générales sont les mêmes que pour les AVC ischémiques, avec deux cas particuliers :

— prise en charge de la pression artérielle : la pression artérielle ne doit pas être supérieure à 185/110 mmHg ;

— prévention des complications thrombo-emboliques veineuses : bas de contention, à discuter.

Une HBPM à dose préventive après 24 à 48 heures est recommandée.

• *Traitement chirurgical* : il est à discuter au cas par cas.

THROMBOPHLÉBITES CÉRÉBRALES

• *Traitement curatif* : anticoagulants à doses efficaces (même en cas d'infarctus hémorragique).

• *Traitement anticomitial* : en cas de crises.

• *Traitement étiologique* : surtout si cause infectieuse (antibiothérapie).

CAUSES ET BILAN ÉTIOLOGIQUE

(Tableau 17-V)

INFARCTUS CÉRÉBRAL ET ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE

• *Recherche d'une cardiopathie emboligène* : enzymes cardiaques, ECG en urgence et échographie cardiaque transthoracique dès que possible. Une surveillance scopique et/ou un ECG-Holter pour dépister un trouble du rythme paroxystique (FA). L'échocardiographie transœsophagienne est à discuter au cas par cas.

Tableau 17-V **Principales causes des AVC (liste non exhaustive).**

AVC ischémiques
Artériopathies – athérosclérose (30 p. 100 des cas, mais chiffres variables selon la définition retenue) – maladie des petits vaisseaux/lacunes (20 p. 100 des cas) – angiopathies non inflammatoire : dissections, dysplasie artérielle, artériopathie post-radique, moya-moya – angiopathies inflammatoires : angéites isolées du SNC, maladie de système (PAN), connectivite (lupus érythémateux systémique), cancer… – angéites infectieuses : syphilis, tuberculose, zona, VIH… – angiopathie cérébrale réversible Cardiopathies emboligènes (20 p. 100 des cas) – risque emboligène élevé : valve mécanique, thrombus intracavitaire, AC/FA non isolée, endocardites… – risque emboligène faible : rétrécissement aortique calcifié, foramen ovale perméable… Affections hématologiques, états prothrombotiques – polyglobulie, drépanocytose, thrombocytémie essentielle, leucémie, CIVD, anticorps antiphospholipides – états prothrombotiques : grossesse, alcool, contraceptifs oraux… Causes diverses – drogues (cocaïne), médicaments (sympathomimétiques), migraine, CADASIL, hypotension, maladie de Fabry, MELAS, homocystinurie, embolie tumorale, graisseuse… Étiologie indéterminée (30 p. 100 des cas)
Hémorragies intracrâniennes
Hypertension artérielle chronique (50 p. 100 des cas) – siège capsulo-thalamique dans 70 p. 100 des HIC, facteur de risque souvent associé : alcool ++ Lésions ou malformations vasculaires (10-20 p. 100 des cas) – fistule artérioveineuse, anévrysme, angiome caverneux ou veineux, télangiectasie – cas particulier : angiopathie amyloïde (10 p. 100 des HIC) Tumeurs cérébrales (10 p. 100 des cas) – surtout les tumeurs malignes Iatrogènes – anticoagulants Causes diverses – drogues, anomalies de l'hémostase, artérite cérébrale, endocardite infectieuse (rupture d'anévrysme mycotique) Étiologie indéterminée (10 à 20 p. 100 des cas)

Tableau 17-V **Principales causes d'AVC (liste non exhaustive)** (*suite*).

Thrombophlébites
Infectieuses (10 p. 100 des cas) – locales (cérébrales, ORL…) et générales (toute infection) Non infectieuses – locales (traumatisme, AVC, tumeur, iatrogène), générales (chirurgie, cancer), affections inflammatoires (maladie de Behçet…), thrombophilie, post-partum… Idiopathique (20 à 35 p. 100 des cas)

AC/FA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire ; CADASIL : *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MELAS : *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* ; SNC : système nerveux central.

• *Recherche d'une artériopathie* : échographie-Doppler cervicale et transcrânienne, complétée par une angio-IRM cervicale ou un angioscanner, très rarement une artériographie.

• *Bilan des facteurs de risque vasculaires*.

• *En fonction du contexte et de l'orientation clinique* : bilan immunologique, examen du LCR…

HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES ET THROMBOPHLÉBITES CÉRÉBRALES

Leurs principales causes sont présentées dans le tableau 17-V.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Alamowitch S, Vahedi K, Touzé E. Causes rares des maladies cérébrovasculaires. Paris, Doin, 2013, 549 pages.
2. Bousser MG, Mas JL. Accidents vasculaires cérébraux. Paris, Doin, 2008, 1 225 pages.
3. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J, 2010, *31* : 2369-2429.
4. Jauch EC, Saver JL, Adams HP et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2013, *44* : 870-947.

Chapitre 18

Conduite à tenir devant la mise en évidence d'anticorps antinucléaires

Benjamin Terrier et Luc Mouthon

DÉFINITION

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont des auto-anticorps dirigés contre les constituants du noyau des cellules. On assimile également aux AAN les anticorps réagissant avec des molécules cytoplasmiques mais provenant du noyau. Les AAN sont hétérogènes et non spécifiques d'organes. Ils sont en règle polyclonaux, d'affinité variable et, le plus souvent, ils n'ont pas de rôle pathogène direct. Il existe une grande variété d'AAN, classés selon leur spécificité antigénique : acides nucléiques et nucléoprotéines, antigènes nucléaires solubles, protéines nucléolaires et protéines centromériques.

La mise en évidence d'AAN n'est pas synonyme de maladie auto-immune et leur absence n'élimine pas un processus auto-immun. Les AAN ont cependant un intérêt diagnostique majeur au cours de certaines maladies systémiques et/ou auto-immunes, auxquelles ils sont souvent associés. Ils peuvent également avoir un intérêt pronostique, comme au cours de la sclérodermie systémique. Certains AAN peuvent être pathogènes, comme les anti-SS-A (Ro) qui peuvent entraîner, de façon rare, la survenue d'un bloc auriculoventriculaire fœtal.

TECHNIQUE

Les AAN sont dépistés par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur étalements de cellules HEp-2 (cellules de carcinome laryngé humain) ou de coupes de tissu (foie de rat). Le sérum du patient est déposé sur la lame à des dilutions croissantes et la réaction antigène-anticorps est révélée à l'aide d'un anticorps anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome. L'IFI permet d'identifier des AAN avec une sensibilité de 100 p. 100 et une spécificité de 86 p. 100. L'aspect de la fluorescence nucléaire peut avoir une valeur d'orientation de la spécificité antigénique des AAN, sans qu'un aspect de fluorescence soit spécifique d'un antigène donné (Tableau 18-I).

Le seuil de positivité des AAN communément retenu comme significatif correspond à une dilution supérieure ou égale à 1/160. En cas de positivité limite dans un contexte clinique évocateur, le test peut être répété quelques semaines plus tard.

En cas de dépistage positif, la spécificité antigénique des AAN doit être déterminée à l'aide d'autres techniques (immuno-enzymatiques, immunodot, radio-immunologiques, immunodiffusion, immunotransfert, immunoprécipitation). Le choix de la technique dépend de l'aspect de la fluorescence et de l'orientation de la spécificité antigénique.

INDICATIONS DU DÉPISTAGE DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Dans un but diagnostique, le dépistage des AAN doit être limité à certaines situations cliniques amenant à envisager le diagnostic de connectivites, listées dans le tableau 18-II.

Le dépistage et le titrage des AAN peuvent aussi être indiqués pour évaluer un risque de développer une atteinte viscérale. Au cours de la sclérodermie systémique, les anticorps anticentromère sont associés aux formes cutanées limitées qui développent rarement une atteinte interstitielle pulmonaire ou de l'intestin grêle mais plutôt une hypertension artérielle pulmonaire. Les anticorps anti-Scl-70 sont associés à des formes diffuses avec plus fréquemment une atteinte interstitielle pulmonaire, mais aussi d'autres atteintes viscérales comme une hypertension artérielle pulmonaire, tandis que les anticorps anti-ARN polymérase III sont associés à la survenue d'une crise rénale.

Tableau 18-I **Spécificité des anticorps antinucléaires en fonction de l'aspect de la fluorescence.**

Aspect de la fluorescence	Orientation de la spécificité antigénique
Homogène ± renforcement périphérique	Anti-ADN natif Antinucléosome
Moucheté	Anti-antigènes nucléaires solubles (SS-A [Ro], SS-B [La], Sm, U1-RNP, Scl-70…)
Centromérique	Antiprotéines centromériques (CENP-B)
Nucléolaire	Antifibrillarine, anti-PM-Scl Autres (Th/To, U3-RNP…)

Tableau 18-II **Situations cliniques justifiant la recherche d'AAN.**

Polyarthrite
Éruption cutanée évocatrice de lupus érythémateux systémique ou de dermatomyosite : rash malaire, érythème en lunettes et des paupières, photosensibilité
Ulcérations buccales récidivantes
Pleuro-péricardite
Cytopénies auto-immunes : purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique auto-immune
Syndrome thrombotique inexpliqué évocateur de SAPL : thrombose artérielle ou veineuse, fausses couches spontanées, mort fœtale inexpliquée, accident du 3e trimestre de grossesse
Manifestations psychiatriques, neurologiques centrales ou périphériques inexpliquées
Myopathie inflammatoire
Pneumopathie interstitielle inexpliquée
Hémorragie intra-alvéolaire
Hypertension artérielle pulmonaire
Phénomène de Raynaud suspect
Sclérose cutanée
Syndrome sec inexpliqué
Suspicion de vascularite systémique
Néphropathie glomérulaire
Micro-angiopathie thrombotique

SAPL : syndrome des antiphospholipides.

CONDUITE À TENIR DEVANT LA MISE EN ÉVIDENCE D'ANTICORPS

Les AAN sont fréquemment positifs au cours des connectivites (Tableau 18-III).

Leur spécificité antigénique permet le diagnostic différentiel entre les différentes connectivites (Tableau 18-IV). Les anticorps anti-synthétases, bien que très spécifiques des myosites, sont cependant relativement rarement retrouvés. Ils sont en règle générale à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique plus que nucléaire. Plus rarement, des AAN dirigés vis-à-vis d'autres cibles peuvent être identifiés au cours des myopathies inflammatoires : il s'agit des anticorps anti-PM-Scl, anti-Mi2, anti-Ku, anti-MDA5. Enfin, au cours des myopathies nécrosantes, on peut détecter une fluorescence cytoplasmique sur cellules Hep-2, correspondant à une spécificité anti-SRP (*signal recognition particule*).

Sauf pour les anti-ADN natif (par test de Farr ou sur *Crithidia luciliæ*) et les antinucléosomes qui peuvent être prédictifs d'une poussée de la maladie, le titre des AAN n'est cependant pas corrélé à l'évolutivité de la maladie, et certaines spécificités antigéniques ne sont pas spécifiques d'une connectivite en particulier.

Il existe des situations qui peuvent être associées à la présence d'AAN, mais où leur dépistage n'est pas indiqué (Tableau 18-V). Les

Tableau 18-III **Maladies systémiques associées à la mise en évidence d'AAN.**

Maladies	Fréquence de la positivité des AAN (p. 100)
Lupus érythémateux systémique	95-100
Lupus discoïde	5-50
Lupus induit	< 50
Sclérodermie systémique	90
Syndrome de Gougerot-Sjögren	> 95
Syndrome de Sharp (connectivite mixte)	95-100
Polyarthrite rhumatoïde	40
Maladie de Still	15-30
Myopathies inflammatoires	20-40
Cirrhose biliaire primitive	95-100

Tableau 18-IV **Connectivites associées aux différents types d'AAN.**

Type d'AAN	Connectivites associées
Anti-ADN natifs	LES
Antinucléosomes	LES
Anti-SS-A (Ro)	LES, lupus cutané subaigu, BAVc
Anti-SS-B (La)	LES, SGS, BAVc
Anti-Sm	LES
Anti-PCNA	LES
Anti-U1-RNP	LES, connectivite mixte (syndrome de Sharp)
Anti-Scl-70 (topo-isomérase 1)	ScS diffuse
Anticentromères	ScS cutanée limitée
Anti-Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OJ	PM (syndrome des antisynthétases)

BAVc : bloc auriculoventriculaire congénital ; LES : lupus érythémateux systémique ; PM : polymyosite ; ScS : sclérodermie systémique ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.

Tableau 18-V **Situations cliniques pouvant être associées à la détection d'AAN.**

Infections chroniques (hépatites virales, infection par le VIH, endocardite d'Osler)
Mononucléose infectieuse
Tumeur solide
Hémopathies lymphoïdes
Médicaments (bêtabloquants, quinine, procaïnamide, D-pénicillamine, hydralazine, méthyldopa, minocycline, infliximab…)
Grossesse
Sujet âgé
Sujet sain

AAN sont retrouvés dans 10 p. 100 des cas au cours de la grossesse. La détection d'anti-SS-A (Ro), en règle au cours du lupus érythémateux systémique (LES) ou d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, doit faire rechercher la survenue d'un bloc auriculoventriculaire fœtal entre la 16e et 24e semaine de grossesse. Cependant, l'incidence des blocs auriculoventriculaires (BAV) est d'environ 1 p. 100 chez les femmes enceintes ayant des anticorps anti-SS-A (Ro). Ces AAN ne témoignent pas d'une autoréactivité pathologique, mais de phéno-

mènes d'autoréactivité physiologique présents chez tous les individus à taux faible. Chez le sujet sain, en l'absence de traitement inducteur, selon le seuil de positivité des AAN, leur prévalence est variable : jusqu'à 13 p. 100 à un titre supérieur à 1/80 et 5 p. 100 à un titre supérieur à 1/160.

Certains pièges techniques et diagnostiques existent :

— moins de 5 p. 100 des anti-SSA (Ro) sont détectés en IFI ; leur recherche doit donc être réalisée par les techniques complémentaires, par exemple, par ELISA en cas de forte suspicion clinique ;

— l'absence d'AAN n'exclut pas le diagnostic de connectivites : les AAN peuvent manquer au début de la maladie, ils ne sont pas constants au cours de ces pathologies. Enfin, ils peuvent ne pas être détectables en cas d'hypogammaglobulinémie.

Ainsi l'interprétation d'un dépistage positif des AAN doit-elle prendre en compte le seuil de positivité, l'âge du patient et le contexte clinicobiologique évocateur de connectivite. La conduite à tenir devant la mise en évidence d'AAN est résumée dans la figure 18-1.

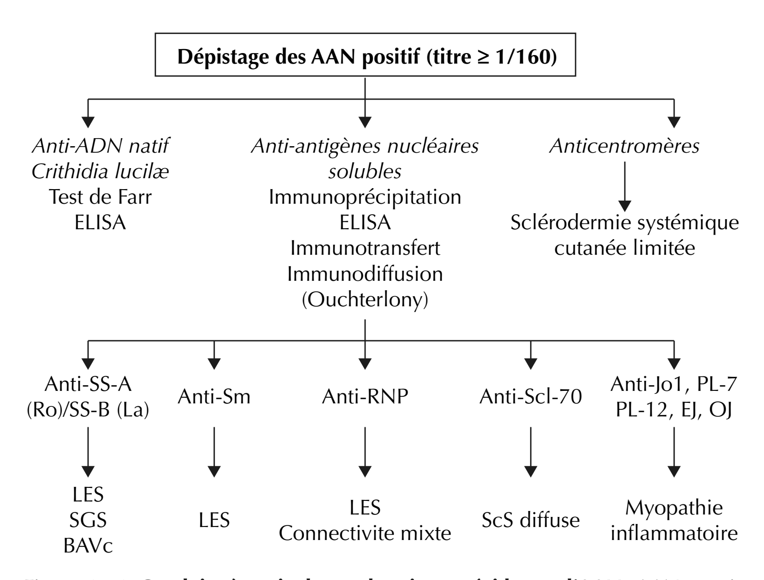


Figure 18-1 **Conduite à tenir devant la mise en évidence d'AAN.** AAN : anticorps antinucléaires ; BAVc : bloc auriculoventriculaire congénital ; LES : lupus érythémateux systémique ; RNP : ribonucléoprotéine ; ScS : sclérodermie systémique ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. GOULVESTRE C. Anticorps antinucléaires. Presse Méd, 2006, *35* : 287-295.
2. MEYER O. Anticorps antinucléaires. *In* : P Godeau, S Herson, JC Piette. Traité de médecine, 4e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004 : 131-137.
3. TAN EM, FELTKAMP TEW, SMOLEN JS et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum, 1997, *40* : 1601-1611.

Chapitre 19

Conduite à tenir devant une insuffisance rénale terminale

Alexandre Karras

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour la survie de l'organisme. Il est ainsi responsable de l'épuration d'une partie des toxines endogènes et du maintien d'une certaine homéostasie du milieu interne (en contrôlant notamment le bilan hydro-électrolytique et l'équilibre acidobasique), mais il possède aussi une fonction endocrine propre (production de rénine ou d'érythropoïétine, activation de la vitamine D).

L'insuffisance rénale, stade ultime de la majorité des maladies rénales chroniques (MRC), aboutit ainsi à la dysrégulation de ces différents paramètres, surtout lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) devient inférieur à 45 ml/min/1,73 m^2. L'organisme peut s'adapter à certaines de ces manifestations de l'insuffisance rénale chronique (IRC), notamment grâce aux différentes thérapeutiques développées ces dernières années, qui constituent ce qu'on appelle le traitement conservateur de l'IRC. Lorsque le DFG passe en dessous des 15 ml/min/1,73 m^2, on parle d'insuffisance rénale terminale (IRT) ou de maladie rénale chronique de stade 5 selon la classification internationale actuellement utilisée. À ce stade de la néphropathie, certaines anomalies cliniques ou biologiques imposent le recours aux techniques d'épuration extrarénale (dialyse) ou à la transplantation rénale (Tableau 19-I).

Tableau 19-I **Classification de la maladie rénale chronique.**

Stades de la MRC	Définition
Stade 1	DFG > 90 ml/min/1,73 m^2 + Anomalies urinaires ou morphologiques rénales
Stade 2	DFG entre 90 et 60 ml/min/1,73 m^2 + Anomalies urinaires ou morphologiques rénales
Stade 3	DFG entre 60 et 30 ml/min/1,73 m^2 On distingue les stades 3a (DFG : 45-60 ml/min/1,73 m^2) et 3b (DFG : 30-45 ml/min/1,73 m^2)
Stade 4	DFG entre 30 et 15 ml/min/1,73 m^2
Stade 5	DFG < 15 ml/min/1,73 m^2

DFG : débit de filtration glomérulaire.

CONSÉQUENCES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE

TROUBLES IONIQUES ET ACIDOBASIQUES

• *Hyperkaliémie* (kaliémie supérieure à 5 mmo/l). Elle comporte essentiellement des risques cardiaques et est favorisée par l'acidose, les médicaments hyperkaliémiants et les écarts de régime. Sa prise en charge nécessite une éviction des aliments riches en potassium, la correction de l'acidose métabolique et la prescription de résines échangeuses d'ions (Kayexalate®, Resikali®).

• *Acidose métabolique* (réserve alcaline inférieure à 21 mmol/l). Elle aggrave l'hyperkaliémie et l'ostéodystrophie rénale. Elle justifie la supplémentation en bicarbonate de sodium (eau de Vichy ou gélules de $NaHCO_3$)

• *Troubles phosphocalciques* (hypocalcémie, hyperphosphorémie, carence en vitamine D, hyperparathyroïdie). Ils aboutissent à une fragilisation osseuse, mais aussi à des calcifications extra-osseuses, notamment vasculaires. Les mécanismes sont complexes mais impliquent le défaut d'élimination du phosphore, la diminution de l'activité 1α-hydroxylase

rénale et l'hypertrophie des glandes parathyroïdiennes. Le traitement consiste à assurer des apports calciques suffisants mais non excessifs, à réduire et à chélater le phosphore apporté par l'alimentation et à supplémenter en vitamine D active, voire à ralentir la production de PTH grâce à des calcimimétiques.

• *Hyperuricémie*. Il s'agit d'une complication très fréquente au cours de la maladie rénale chronique, liée au défaut d'élimination des déchets azotés. Les recommandations actuelles suggèrent un traitement hypo-uricémiant uniquement dans les cas symptomatiques (goutte, lithiase urique).

ANÉMIE ARÉGÉNÉRATIVE PAR CARENCE DE PRODUCTION D'ÉRYTHROPOÏÉTINE PAR LE REIN

Avant d'envisager un traitement par érythropoïétine (EPO) recombinante, il faut éliminer un saignement et une carence en fer, en folates ou en vitamine B_{12}. Les recommandations actuelles stipulent l'initiation de l'EPO lorsque l'hémoglobine passe au-dessous de 10 g/dl et les cibles sont entre 10 et 11,5 g/dl.

TROUBLES DIGESTIFS ET DÉNUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE

L'urémie avancée peut retentir sur l'appétit, voire provoquer des nausées/vomissements, qui accélèrent la dénutrition du patient.

TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

L'insuffisance rénale chronique constitue une situation à très haut risque cardiovasculaire. L'hypertension artérielle, l'accumulation de facteurs de risque traditionnels (diabète, dyslipidémie), les perturbations du bilan phosphocalcique et l'inflammation chronique, contribuent à un vieillissement accéléré du système cardiovasculaire (athérome, hypertrophie ventriculaire gauche, artériosclérose, calcifications valvulaires). La péricardite urémique peut également apparaître dans les phases avancées de l'IRT, imposant l'initiation de la dialyse.

CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES

L'encéphalopathie et la polyneuropathie urémiques sont des complications très tardives, qui ne sont quasiment plus jamais observées

de nos jours. Elles nécessitent, bien sûr, la prise en charge rapide en dialyse.

SOINS PRÉPARATOIRES À L'ÉPURATION EXTRARÉNALE

Lorsque la néphropathie évolue progressivement, le patient doit être préparé à l'épuration extrarénale :

— information sur les différentes options thérapeutiques (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale) ;

— vaccination précoce vis-à-vis de l'hépatite B ;

— reclassement professionnel à envisager ;

— préservation du réseau veineux superficiel et préparation d'une voie d'abord vasculaire (fistule artérioveineuse du membre supérieur) si l'hémodialyse est choisie comme méthode d'épuration extrarénale. Ce geste chirurgical doit être réalisé, si possible, plusieurs mois avant l'échéance de l'IRT. Si la dialyse péritonéale est prévue, la pose du cathéter péritonéal est réalisée 2 semaines avant ce terme ;

— initiation précoce d'un bilan prétransplantation en l'absence de contre-indication et, éventuellement, inscription sur liste d'attente de greffe.

INDICATIONS À DÉBUTER LA DIALYSE

- Œdème aigu pulmonaire avec détresse respiratoire ne répondant pas rapidement au traitement médicamenteux.
- Hyperkaliémie > 6,5 mmol/l ou avec retentissement cardiaque (troubles de la conduction).
- Troubles ioniques (natrémie < 125 mmol/l), phosphocalciques (phosphorémie > 2 mmol/l) ou acidobasiques (réserve alcaline < 12 mmol/l) ne répondant pas rapidement au traitement symptomatique.
- Urée plasmatique > 40 mmol/l ou débit de filtration glomérulaire estimé < 10 ml/min/1,73 m^2.
- Troubles digestifs (vomissements) et/ou dénutrition liés à l'IRT.
- Péricardite, encéphalopathie ou neuropathie urémiques.

Chapitre 20

Conduite à tenir devant une hypogamma-globulinémie

Alice Bérezné et Luc Mouthon

Une hypogammaglobulinémie, dépistée sur une électrophorèse des protéines sériques, peut être mise en évidence dans des circonstances diverses comme le bilan d'infections graves et/ou récurrentes, devant la survenue de manifestations auto-immunes, d'une granulomatose ou d'une lymphoprolifération ou encore être découverte fortuitement.

Le taux sérique des gammaglobulines est compris chez l'adulte sain, entre 8 et 12 g/l. Une hypogammaglobulinémie inférieure à 6 g/l, si elle est confirmée par un deuxième dosage, justifie la réalisation d'explorations complémentaires. Dans ce contexte, par argument de fréquence, chez l'adulte, il faut évoquer une hypogammaglobulinémie secondaire et en rechercher la cause (Tableau 20-I). Il faut établir l'ancienneté de cette hypogammaglobulinémie grâce à des électrophorèses des protéines sériques antérieures.

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES SECONDAIRES

Sur l'électrophorèse des protéines, la présence d'une hypoalbuminémie marquée, inférieure à 30 g/l, associée à une hypogammaglobulinémie, doit faire évoquer une fuite protéique. Les deux causes à rechercher sont un syndrome néphrotique et une entéropathie

Tableau 20-I **Causes des hypogammaglobulinémies secondaires.**

Insuffisance de production : hémopathies lymphoïdes
– lymphome
– myélome multiple
– leucémie lymphoïde chronique
Cause iatrogène
– corticoïdes
– immunosuppresseurs
– chimiothérapie antitumorale
– radiothérapie
– échanges plasmatiques
– antipaludéens de synthèse
– sels d'or
– D-pénicillamine
– carbamazépine
– captopril
Perte d'immunoglobulines
– syndrome néphrotique
– entéropathie exsudative
– brûlures étendues, dermatoses étendues
Excès de catabolisme
– myotonies (de Steinert)
Thymome
Fausse hypogammaglobulinémie des cryoglobulinémies

exsudative. Il est important de mentionner que, dans le cas d'une entéropathie exsudative, il est fréquent d'observer une lymphopénie éventuellement profonde et que l'hypogammaglobulinémie n'intéresse classiquement que les IgG, comme l'atteste le dosage pondéral des immunoglobulines.

Si l'albumine est normale, il faut avant tout rechercher une hypogammaglobulinémie secondaire à un défaut de production d'anticorps, en particulier une hémopathie lymphoïde et/ou une cause iatrogène. Ainsi un myélome à chaînes légères, ou non sécrétant ou non excrétant, peut-il être révélé par une hypogammaglobulinémie isolée. Dans ce contexte, c'est la recherche de douleurs osseuses, de tassements

vertébraux, mais surtout la protéinurie des 24 heures et l'immunofixation du sang et des urines qui permettent de poser le diagnostic. Le bilan doit être complété par une imagerie du squelette complet, éventuellement une IRM dorsolombaire et un myélogramme. Une hypogammaglobulinémie doit également faire évoquer le diagnostic de lymphoprolifération, de type lymphome non hodgkinien ou leucémie lymphoïde chronique, en particulier en cas de sueurs, de syndrome fébrile, d'adénopathies superficielles ou profondes. Une immunofixation du sang, un phénotypage lymphocytaire, une tomodensitométrie abdominale et, au moindre doute, une biopsie ostéomédullaire doivent être réalisés.

Il faut également évoquer les causes iatrogènes. Les médicaments inducteurs d'hypogammaglobulinémie sont les corticoïdes, les immunosuppresseurs, la D-pénicillamine, la phénytoïne et les sels d'or. Sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, une hypogammaglobulinémie à 6 g/l est habituelle et ce n'est que lorsque les gammaglobulines sont inférieures à 5 g/l qu'il faut envisager des explorations complémentaires à la recherche d'une autre cause. Un antécédent de chimiothérapie antitumorale doit également être recherché. Les échanges plasmatiques, utilisés dans le traitement de certaines maladies auto-immunes et/ou inflammatoires chroniques, peuvent entraîner une hypogammaglobulinémie franche. Ainsi un patient ayant un neurolupus peut-il passer de 20 g/l de gammaglobulines avec une hypergammaglobulinémie polyclonale à 3 g/l sous prednisone, cyclophosphamide et échanges plasmatiques. Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, peut entraîner une hypogammaglobulinémie en plus d'une déplétion complète en lymphocytes B circulants. Enfin, il est habituel d'observer une hypogammaglobulinémie dans les suites d'une radiothérapie, d'autant plus qu'elle intéresse le rachis.

Il faut ensuite évoquer les hypogammaglobulinémies secondaires à un hypercatabolisme. Dans la situation d'un grand brûlé, le diagnostic étiologique d'une hypogammaglobulinémie est relativement aisé ; en revanche, il est quelquefois plus difficile d'y penser dans le contexte d'une myotonie, typiquement d'une myotonie de Steinert.

De façon à ne pas méconnaitre un thymome, une tomodensitométrie thoracique doit être réalisée systématiquement, à la recherche d'une masse suspecte dans le médiastin antérieur et supérieur.

Enfin, il faut garder en mémoire que les cryoglobulinémies peuvent être responsables de fausses hypogammaglobulinémies. Au moindre doute, chez un patient porteur d'une cryoglobulinémie, la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques doit être réalisée à 37 °C et non à température ambiante, permettant de mettre en évidence un taux normal de gammaglobulines.

Tableau 20-II **Causes des hypogammaglobulinémies constitutionnelles.**

Déficit immunitaire combiné sévère
Agammaglobulinémie liée à l'X
Syndrome hyper-IgM
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
Agammaglobulinémie liée à l'X avec déficit en hormone de croissance
Syndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxie-télangiectasie
Déficit immunitaire commun variable (DICV)

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES PRIMITIVES

Ce n'est que lorsque l'ensemble de ces diagnostics ont été écartés que l'on peut évoquer les hypogammaglobulinémies constitutionnelles qui sont un groupe hétérogène de maladies (Tableau 20-II). Chez l'adulte, l'affection la plus fréquente est le déficit immunitaire commun variable (DICV) dont la présentation clinique est très polymorphe. De façon plus exceptionnelle, une agammaglobulinémie liée à l'X, un syndrome hyper-IgM, un syndrome de Purtillo ont été diagnostiqués chez un adulte jeune ayant un phénotype de DICV. Une hypogammaglobulinémie profonde est également mise en évidence au cours de l'agammaglobulinémie liée à l'X avec déficit en hormone de croissance, des déficits immunitaires combinés B et T, du syndrome de Wiskott-Aldrich et de l'ataxie-télangiectasie.

DÉFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) touche autant les hommes que les femmes, avec un début se situant le plus souvent entre la deuxième et la troisième décennie. Il se manifeste par des infections récidivantes à bactéries extracellulaires de localisations ORL, bronchopulmonaires, digestives, mais aussi à *Giardia lamblia* et par des infections à virus varicelle-zona. Il n'est pas observé en règle générale

d'infection opportuniste au cours du DICV. En revanche, une granulomatose, des manifestations auto-immunes (surtout des cytopénies), une hyperplasie folliculaire lymphoïde, un lymphome non hodgkinien et des tumeurs solides comme les adénocarcinomes digestifs peuvent survenir.

AGAMMAGLOBULINÉMIE LIÉE À L'X

L'agammaglobulinémie liée à l'X concerne exclusivement des patients de sexe masculin. Elle est caractérisée par la survenue d'infections à pyogènes dès le 6e ou 7e mois de vie. Des infections virales, en particulier à entérovirus, sont fréquentes, pouvant se compliquer de méningo-encéphalite. À la différence de ce qui est observé au cours du DICV, il n'est pas observé de manifestations auto-immunes et les patients ne développent pas de lymphome ou de tumeur solide. À l'électrophorèse des protéines, une hypogammaglobulinémie profonde, inférieure à 1 g/l, est mise en évidence. Sur le phénotypage lymphocytaire, les lymphocytes B ($CD19^+$) sont absents. On trouve le plus souvent un parent de sexe masculin du côté maternel porteur d'une hypogammaglobulinémie. La mutation responsable affecte une tyrosine kinase indispensable à la différenciation des lymphocytes B à partir du stade pré-B, la Bruton tyrosine kinase.

SYNDROME HYPER-IgM

Le syndrome hyper-IgM se manifeste par des infections à pyogènes survenant dans la première année de vie et par des infections opportunistes. Le taux de lymphocytes B circulant est normal. Dans le sérum, le taux d'IgM est augmenté alors que les IgA et les IgG sont indosables.

En plus de l'hypogammaglobulinémie exposant à la survenue d'infections à pyogènes, les patients atteints de syndrome hyper-IgM présentent un déficit immunitaire T et peuvent développer des infections opportunistes. Il existe plusieurs sous-types de syndromes hyper-IgM fondés sur les différentes mutations décrites :

— le *type 1* correspond à des mutations du ligand du CD40 ;
— le *type 2* à des mutations de la cytidine désaminase inductible par l'activation (AID) ;
— le *type 3* à des mutations de CD40 ;
— le *type 4* à des anomalies en aval de AID ;
— un *type 5* a également été récemment décrit.

SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF LIÉ À L'X

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (ou syndrome de Purtillo) dû à une mutation du gène *SAP* se caractérise par une susceptibilité particulière au virus d'Epstein-Barr avec, lors d'une primo-infection, un tableau de mononucléose sévère, voire fatale, un syndrome d'activation macrophagique, un lymphome non hodgkinien, une hypogammaglobulinémie et/ou une vascularite.

DÉFICITS EN ANTICORPS N'ENTRAÎNANT PAS D'HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE

Certains déficits immunitaires humoraux ne s'accompagnent habituellement pas d'hypogammaglobulinémie. Il s'agit du déficit en IgA et des déficits en sous-classe d'IgG.

Le *déficit en IgA* est le déficit immunitaire primitif le plus fréquent chez l'homme. Sa prévalence varie de 1 pour 400 à 1 pour 3 000. Son mécanisme moléculaire n'est pas encore élucidé. Il est défini par un taux d'IgA sériques inférieur à 7 mg/dl chez un patient ayant plus de 4 ans et des IgG et IgM en quantités normales. La production d'anticorps spécifiques est normale. La majorité des patients sont asymptomatiques. Cependant, certains d'entre eux ont une susceptibilité accrue aux infections sinopulmonaires. Les patients qui sont le plus symptomatiques ont le plus souvent un déficit en sous-classes d'IgG associé, en particulier en IgG_2. Les affections intestinales (giardiase et maladie cœliaque), les manifestations atopiques et un certain nombre de manifestations auto-immunes sont plus fréquentes chez les patients ayant un déficit complet en IgA. En l'absence de déficit en IgG associé, il n'y a pas d'indication à un traitement substitutif par immunoglobulines intraveineuses.

Un *déficit en sous-classe d'IgG* (IgG_1, IgG_2) ne se traduit pas forcément par le mise en évidence d'une hypogammaglobulinémie et il faut penser à doser les sous-classes d'IgG devant la survenue d'infections des voies aériennes supérieures (sinusites chroniques, dilatation des bronches), en particulier à germes encapsulés chez un malade ayant un taux normal de gammaglobulines. La vaccination utilisant les nouveaux vaccins conjugués peut permettre de diminuer la fréquence des infections chez ces patients.

CONCLUSION

Diverses circonstances peuvent amener à découvrir une hypogammaglobulinémie. Chez l'adulte, les hypogammaglobulinémies secondaires doivent être évoquées dans un premier temps. Le diagnostic de déficit immunitaire humoral constitutionnel sera évoqué que dans un deuxième temps.

Chapitre 21

Conduite à tenir devant un trouble du transit intestinal de l'adulte

Boyan Christoforov

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE DIARRHÉE

La diarrhée est définie par un volume de 200 à 250 ml de selles molles à liquides, soit plus de deux émissions par jour. On parle de diarrhée aiguë quand elle dure depuis moins de 14 jours. Après un mois, c'est la diarrhée chronique. Entre les deux, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) parle de diarrhée prolongée.

DIARRHÉES AIGUËS

Les diarrhées aiguës communes sont loin de faire toutes l'objet d'une consultation médicale. Elles sont dues le plus souvent à des virus (rotavirus, adénovirus) et surviennent alors par épidémies hivernales et estivales. Leur incubation est de quelques jours, mais ce temps est difficile à déterminer.

La diarrhée aiguë peut également être due à des germes figurés qui agissent par une toxine sécrétée avant l'ingestion (staphylocoques, *Bacillus cereus*) ; dans ce cas, la diarrhée est presque immédiate. Le germe, invasif ou non, se développe la plupart du temps dans le tube digestif. La diarrhée survient dans les jours qui suivent l'ingestion (salmonelles, *E. coli* pathogènes, *Campylobacter*, *Yersinia*). Une mention particulière doit être faite pour *E. coli* H7, qui peut déclencher

un syndrome hémolytique et urémique. Ces diarrhées infectieuses surviennent de façon sporadique ou par infestations collectives (ce sont alors les toxi-infections alimentaires collectives [TIAC]), qui requièrent une enquête de santé publique.

Les diarrhées parasitaires sont au nombre de deux : amibiase et giardiase. Les cryptosporidies et les microsporidies surviennent souvent en cas d'immunodéficience.

De nombreuses diarrhées sont liées à la prise de médicaments, notamment d'antibiotiques. Certaines sont dues à des toxiques alimentaires. Les diarrhées allergiques se reconnaissent à leur survenue immédiatement après le repas et à leur répétition en cas de reprise de l'aliment.

Clinique

Les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont fréquents. Une élévation thermique passagère n'est pas spécifique. Une fièvre avec frissons évoque une cause bactérienne et requiert une hémoculture.

À l'examen, l'abdomen est douloureux. Il faut rechercher des signes de déshydratation, notamment chez les personnes âgées (les diarrhées pédiatriques ne sont pas envisagées ici). L'existence de sang dans les selles indique la présence d'une colite, elle impose une coloscopie courte avec des prélèvements.

Le *syndrome dysentérique* est un cas particulier. Il s'agit d'une diarrhée sévère, douloureuse, comportant l'émission de glaires et parfois de sang, avec des signes de rectite (ténesme, épreintes, faux besoins, incontinence). Les shighelles et les amibes sont les principales causes.

Au cours des voyages dans les pays de faible hygiène, la *diarrhée du voyageur* se définit par l'apparition de 3 selles ou plus par jour, avec des nausées et des signes généraux. *E. coli*, *Æromonas* et *Giardia* sont souvent en cause.

Orientation étiologique et examens complémentaires

(Tableau 21-I)

On évoque la composition des repas des dernières 96 heures en recherchant des aliments crus, des fruits de mer, des repas exotiques et des cas analogues dans l'entourage. Un voyage récent peut orienter, tout comme des pratiques homosexuelles sans protection. Les prises médicamenteuses sont répertoriées. Faute d'une cause vraisemblable se pose le problème d'éventuelles explorations.

Tableau 21-I **Principaux risques d'intoxication ou d'infection intestinale en fonction des aliments récemment ingérés. (**D'après la Société nationale française de gastro-entérologie.)

Aliments ingérés	Intoxications et infections intestinales possibles par
Les dernières 24 heures	
– pâtisserie et viande manipulées	*Staphylococcus aureus*
– riz, soja ayant séjourné en air ambiant	*Bacillus cereus*
– plats cuisinés	*Clostridium perfringens*
– coquillages crus ou cuits	Toxines produites par les dinoflagellés
Les dernières 12 à 48 heures	
– coquillages crus	Virus ronds et vibrios
– aliments à base d'œuf cru	*Salmonella*
– poulet rosé ou acheté en rôtisserie	*Salmonella*
– produits laitiers non pasteurisés	*Salmonella*
Les dernières 24 à 72 heures	
– poulet rosé ou acheté en rôtisserie	*Campylobacter* sp.
– produits laitiers non pasteurisés	*Campylobacter* sp.
– viande de bœuf	*Escherichia coli* entérohémorragique
– viande de porc (charcuterie)	*Yersinia enterocolitica*

Diarrhées communes

Les examens sont inutiles dans les diarrhées communes de durée inférieure à trois jours. La plupart du temps, l'épisode se termine sans qu'un agent ne soit identifié.

Formes graves

La gravité du syndrome ou sa durée peuvent justifier des explorations : coproculture et parasitologie, hémoculture en cas de syndrome septicémique, recherche des toxines A et B de *Clostridium difficile* en cas d'antibiothérapie, recherche de *Klebsiella oxytoca*, coloscopie courte avec prélèvements bactériologiques, parasitologiques et anatomopathologiques. La recherche de virus n'a d'intérêt que pour l'épidémiologie. On trouvera sur le site de la Société nationale française

de gastro-entérologie [3] une proposition d'arbre décisionnel pour le diagnostic et le traitement.

Traitement

Réhydratation

Elle est impérative chez les sujets fragiles ; il faut privilégier les boissons contenant à la fois du sucre et du sodium et, au besoin, utiliser des solutions toutes prêtes selon les formules de l'OMS, voire des perfusions.

En l'absence de vomissements, les restrictions alimentaires sont inutiles. Il importe au contraire que le patient s'alimente dès que possible.

Antibiothérapie

De nombreux arguments plaident *contre l'antibiothérapie systématique* :

— fréquence des virus ;

— risque d'accroître les résistances bactériennes et même pour *E. coli* H7 ;

— augmentation du risque de syndrome hémolytique et urémique.

L'antibiothérapie ne se justifie que devant la prolongation de la diarrhée et la mise en évidence d'un germe certainement pathogène. Les fluoroquinolones et le métronidazole sont alors les choix les plus fréquents.

Ralentisseurs du transit

Les ralentisseurs du transit (lopéramide) sont utiles, sauf en cas de diarrhée invasive, alors que les antisécrétoires (acétorphan) n'ont pas cette contre-indication.

Diarrhée des antibiotiques

- La plupart du temps l'arrêt de l'antibiothérapie suffit à stopper la diarrhée.
- La présence de *Clostridium difficile* nécessite une antibiothérapie : métronidazole, voire vancomycine. Les rechutes et les récidives sont fréquentes. La fidaxomicine est un nouvel antibiotique à spectre étroit dirigé contre ce germe.

Autres traitements

Les topiques intestinaux et les antiseptiques (furanes) sont administrés sans aucune preuve d'efficacité.

Prévention

Des vaccins contre les rotavirus sont disponibles, ils ont des indications pédiatriques.

La prévention de la diarrhée des voyageurs est une pure affaire d'hygiène : aucun médicament n'est à conseiller.

DIARRHÉES CHRONIQUES

Les diarrhées chroniques sont des syndromes réunissant une multitude de tableaux cliniques et une grande variété de causes.

Examens

Il faut affirmer la réalité de la diarrhée, au besoin par la surveillance (diarrhées factices, fausses diarrhées), le volume quotidien doit être supérieur à 250 ml. De l'examen général, on peut retirer la notion d'une dénutrition, de carences alimentaires et vitaminiques.

L'examen morphologique du tube digestif est la première démarche : en une fois, gastroscopie et iléocoloscopie avec des biopsies gastriques, duodénales, iléales et coliques étagées, entéro-IRM et éventuellement « capsuloscopie » (examen par ingestion d'une capsule) quand on cherche une maladie de Crohn. Un examen tomodensitométrique permet d'examiner le pancréas. De nombreux médicaments sont responsables de diarrhées chroniques. Le diagnostic se fait en arrêtant le produit. Les plus fréquents sont la colchicine et la metformine.

Une malabsorption se recherche à l'aide du fécalogramme : stéatorrhée de 24 heures supérieure à 7 g, clairance de l'α_1-antitrypsine à la recherche d'une entéropathie exsudative. La coproculture et l'examen parasitologique des selles ont leur place dans le bilan. Les examens biologiques courants dépistent la carence protéique (hypoalbuminémie), les déficits en fer, en folates, en vitamine B_{12}, en vitamines D et les carences phosphocalciques. Le test au rouge carmin détecte une accélération du transit.

Le bilan ainsi pratiqué reconnaît les affections de la paroi digestive ou des glandes voisines : cancers, lymphomes, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), gastrectomies, résections digestives, maladie cœliaque, maladie de Whipple, tuberculose, insuffisance pancréatique externe, insuffisance en sels biliaires (cholestase). En dehors du SIDA (cryptosporidiose, microsporidiose), *Giardia* est le seul parasite donnant une diarrhée chronique.

Deux types de diarrhées sont à part. L'une est fréquente, la diarrhée motrice, alors que la diarrhée sécrétoire est rare.

La *diarrhée motrice* se singularise par son caractère post-prandial immédiat et la présence d'aliments reconnaissables dans les selles. Si besoin, le test au rouge carmin confirme l'accélération du transit. Il n'y a pas de malabsorption. Les causes principales sont le syndrome de l'intestin irritable, l'hyperthyroïdie, la vagotomie et la neuropathie diabétique

La *diarrhée sécrétoire* est une diarrhée qui persiste à l'arrêt de l'alimentation orale. On y classe les colites microscopiques (colite collagène et colite lymphocytaire), le syndrome de Zollinger-Ellison par gastrinome, le choléra endocrine des tumeurs sécrétantes de VIP et certains médicaments, dont les laxatifs irritants.

Traitement

Il est étiologique quand il est possible.

En cas de malabsorption sévère des lipides, le recours aux lipides à chaîne moyenne peut être utile. La compensation des carences protéiques, énergétiques, vitaminiques et minérales est impérative. Il ne faut pas hésiter à recourir à l'alimentation parentérale pour éviter la cachexie

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE CONSTIPATION

La constipation est une plainte très commune.

VRAIE OU FAUSSE ?

La fréquence physiologique de la défécation varie de deux fois par jour à trois fois par semaine. À l'intérieur de cette « fourchette », toutes les considérations sur le volume, la consistance, la forme, la couleur ne sont pas significatives. En effet, un certain nombre de plaintes font référence au ressenti d'une constipation qui n'est pas réelle. La plainte est essentiellement féminine.

QUELLES INVESTIGATIONS ?

Certaines constipations sévères (trois ou quatre selles par mois) requièrent des investigations complexes relevant de superspécialistes : temps de transit, défécographie, manométrie, biopsies rectales. On diagnostique ainsi des formes à révélation tardive de la maladie de Hirschprung et une inertie colique primitive.

Dans les formes communes, on distingue les constipations de « progression », qui sont dues à l'inertie de tout le côlon, et les constipations « terminales » avec une stagnation des selles dans le rectosigmoïde. Intéressante sur le plan théorique, cette distinction n'a pas d'impact sur le traitement.

Une longue liste de facteurs favorisant la constipation doit être présente à l'esprit [1] :

- voyages ;
- inactivité ;
- alitement ;
- jeûne ;
- endocrinopathies ;
- troubles électrolytiques ;
- pathologie neurologique et psychiatrique ;
- traitements médicamenteux qui agissent directement, comme les opiacés, ou bien indirectement par le biais de troubles électrolytiques :
  - opiacés ;
  - anticomitiaux ;
  - antiparkinsoniens ;
  - neuroleptiques et antidépresseurs ;
  - hypotenseurs, notamment bêtabloquants ;
  - diuretiques ;
  - anticholinergiques ;
  - gels d'alumine ;
  - préparations de calcium per os ;
  - sels de fer.

En dehors de ces situations, la constipation d'allure commune pose le problème de l'existence ou non d'une lésion organique. Cette suspicion va entraîner des investigations lourdes : coloscopie ou bien coloscan (« coloscopie virtuelle »).

En faveur de l'organicité, on retiendra l'apparition récente, hors de tout facteur favorisant, la présence de signes d'organicité (douleurs nocturnes, fièvre, amaigrissement, anémie, syndrome inflammatoire), l'existence d'antécédents familiaux de carcinome colique et l'appartenance à une tranche d'âge avancé (plus de 50 ans). Le doute profite à la réalisation d'un examen mais, quand il a été négatif, ce dernier ne doit pas être répété.

La plupart des constipations sont dites « primitives » qu'elles soient isolées ou qu'elles fassent partie du syndrome de l'intestin irritable.

TRAITEMENT

Le traitement est symptomatique, comportant l'exercice, l'ingestion d'aliments végétaux, de fibres, de fruits et de légumes. On peut recourir

aux laxatifs, de préférence de façon épisodique. Le choix des médicaments est large. Il faut donner la préférence aux laxatifs osmotiques (PEG, laxatifs salins, lactulose, lactitol). Les laxatifs huileux entraînent des suintements anaux. Les laxatifs stimulants sont efficaces, mais irritants. Les tisanes et autres produits « naturels » sont des laxatifs irritants. La maladie des laxatifs (hypokaliémie, maigreur, pigmentation cutanée) est un comportement névrotique. Il n'y a pas, dans ces cas, de véritable constipation

IMPACTION FÉCALE ET FÉCALOME

C'est le même phénomène, le fécalome étant la forme aboutie de l'impaction avec parfois des calcifications. Le phénomène survient chez des sujets âgés, alités, mal alimentés, recevant des médicaments qui constipent. Les symptômes ne sont pas évocateurs : pesanteur pelvienne, envie de déféquer, émissions liquides prises pour une diarrhée et traitées comme telle. Il existe des troubles urinaires liés à la compression. Une perforation colique peut survenir. Ailleurs se constitue un ulcère stercoral qui peut saigner ou se perforer.

Le traitement est l'extraction manuelle, au besoin après anesthésie du sphincter anal. La prévention est essentielle.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Rambaud JC, Traité de gastro-entérologie, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2005, 1 500 pages.
2. Société nationale française de gastro-entérologie. Diarrhées aiguës : http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_15_item_194.pdf
3. Société nationale française de gastro-entérologie. Diarrhées chroniques : http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_33_item_303.pdf
4. Société nationale française de gastro-entérologie. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte : http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/RPC-constipation-2007.pdf

Chapitre 22

Recommandations vaccinales françaises chez l'adulte

(conduite à tenir chez les patients suivis pour une maladie immunologiquement médiée et/ou immunodéprimés)

Odile Launay

La vaccination est un moyen efficace de prévention des infections. Elle permet, en cas d'exposition, le contrôle de la réplication et de la dissémination de l'agent infectieux. En France, « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la Santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique » (loi du 9 aout 2004). Les recommandations varient en fonction de l'évolution de l'épidémiologie des maladies, de l'état des connaissances sur l'efficacité et la tolérance des vaccins et de la mise sur le marché de nouveaux vaccins.

En 2013, le calendrier vaccinal français a été simplifié afin d'optimiser le nombre d'injections vaccinales nécessaires et de faciliter l'application des recommandations.

Le calendrier vaccinal résume les recommandations vaccinales générales. Il existe par ailleurs des recommandations pour des situations particulières propres à des situations cliniques, des expositions professionnelles ou des voyages.

Chez l'immunodéprimé, il existe un risque accru d'infections, en particulier d'infections sévères susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. La vaccination présente donc un intérêt préventif majeur.

Cependant, la vaccination chez l'immunodéprimé pose deux types de problèmes :

— celui de son innocuité avec le risque potentiel d'aggravation de la maladie sous-jacente et, dans le cas des vaccins vivants atténués, le risque de maladie vaccinale ;

— la diminution de l'immunogénicité, en particulier à long terme, et donc de l'efficacité de la vaccination.

Des recommandations spécifiques à la vaccination des personnes immunodéprimées et/ou aspléniques sont maintenant disponibles en France.

RECOMMANDATIONS VACCINALES FRANÇAISES CHEZ L'ADULTE EN 2013 (HORS VACCINATIONS DES VOYAGEURS)

	Indications	**Calendrier**
Vaccins du calendrier vaccinal 2013		
Diphtérie-tétanos-polio (dTP) avec les vaccins comportant une dose réduite d'antigène pour la valence diphtérie	Tous les adultes	À l'âge de 25, 45 et 65 ans, puis tous les 10 ans
ou Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPaC) avec les vaccins comportant une dose réduite d'antigène pour les valences diphtérie et coqueluche	Systématiquement lors du rappel de 25 ans Projet de devenir parent Membres d'un foyer lors d'une grossesse (chez la mère le plus tôt possible après l'accouchement) Personnels soignants, y compris les étudiants en santé	Ne pas administrer plus d'une dose
Rougeole-oreillons-rubéole[(1)]	Adultes nés après 1980	Rattrapage avec le vaccin trivalent pour parvenir à deux doses

(*suite*)

	Indications	**Calendrier**
Vaccins du calendrier vaccinal 2013 (*suite*)		
Rubéole[(1) (2)]	Femmes nées avant 1980 non vaccinées, ayant un projet de grossesse	Une dose du vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole
Grippe	≥ 65 ans	Une injection annuelle
Papillomavirus humain (HPV)	Jeunes filles de 18 et 19 ans non préalablement vaccinées (vaccination recommandée à 11-13 ans)	Vaccination de rattrapage (3 doses)
Méningocoque C conjugué	Adultes jusqu'à l'âge de 24 ans non préalablement vaccinés	Une dose unique
Vaccins à recommandations particulières		
Grippe	Femmes enceintes Personnes obèses (IMC > 40 kg/m^2) Personnes atteintes de l'une des pathologies suivantes : affection bronchopulmonaire chronique (dont asthme, BPCO, dysplasie bronchopulmonaire, mucoviscidose, insuffisance respiratoire chronique) ; maladies cardiaques, maladies neurologiques ; néphropathie chronique grave et syndromes néphrotiques ; drépanocytose ; diabète ; déficit immunitaire primitif ou acquis : maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge	Une injection annuelle

(*suite*)

	Indications	Calendrier
Vaccins à recommandations particulières (*suite*)		
Pneumocoque	Personnes aspléniques ou hyposphéniques Personnes immunodéprimées Patients présentant une brèche ostéoméningée, porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à en recevoir Syndrome néphrotique	Une dose du vaccin conjugué, suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de vaccin non conjugué 23 valents
	Insuffisance respiratoire chronique Asthme sévère sous traitement continu Insuffisance rénale Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non Diabète non équilibré par le simple régime Insuffisance cardiaque	Une dose du vaccin non conjugué
Hépatite A	Patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) Jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées Homosexuels masculins	Une dose suivie d'un rappel entre 6 et 12 mois

(*suite*)

	Indications	Calendrier
Vaccins à recommandations particulières (*suite*)		
Hépatite B	Sujets accueillis dans les institutions psychiatriques Sujets présentant un risque d'exposition au VHB : partenaires sexuels multiples, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, personnes amenées à vivre ou à voyager dans les pays de moyenne ou de forte endémie, patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux…) Personnes candidates à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules Entourage (famille vivant sous le même toit) et partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'Ag HBs	Trois doses, avec un mois d'intervalle entre la 1re et la 2e dose, 5-12 mois entre la 2e et la 3e dose
Varicelle[1]	Femmes ayant un projet de grossesse sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique préalable) Femmes n'ayant pas d'antécédent de varicelle dans les suites d'une première grossesse Post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient présentant une éruption (contrôle facultatif de la négativité de la sérologie) Personnes sans antécédent de varicelle dont la sérologie est négative en contact étroit avec des immunodéprimés	Deux doses espacées de 4-8 semaines

(*suite*)

	Indications	Calendrier
Vaccins à recommandations particulières (*suite*)		
Rage	Personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (chiroptérologues)	Trois injections : J0, J7, J21-J28, rappel à 1 an, protection : 5 ans
Vaccination des professionnels		
Grippe	Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions Personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides)	Une injection annuelle
Hépatite A	Personnels exposés professionnellement à un risque de contamination : s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de propreté (par exemple, personnels des crèches, assistantes maternelles…), des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées, en charge de traitement des eaux usées et des égouts Professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective	Une dose suivie d'un rappel entre 6 et 12 mois
Hépatite B	Obligatoire pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination	Trois doses, avec 1 mois d'intervalle entre la 1re et le 2e dose et 5-12 mois entre la 2e et la 3e dose

(*suite*)

	Indications	**Calendrier**
Vaccination des professionnels (*suite*)		
Tuberculose	Vaccination contre le BCG exigée à l'embauche pour les étudiants et les professionnels de santé	Une injection intradermique
Varicelle[1]	Personnes sans antécédent de varicelle dont la sérologie est négative, exerçant les professions suivantes : – professionnels en contact avec la petite enfance – professions de santé en formation, à l'embauche ou déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatologie, pédiatrie, néphrologie, maladies infectieuses)	Deux doses espacées de 4-8 semaines
Rage	Personnels des services vétérinaires Personnels de laboratoire manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être : équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs	Trois injections : J0, J7, J21-J28 Rappels fonction du niveau de risque d'exposition et des contrôles sérologiques

(*suite*)

	Indications	Calendrier
Vaccination des professionnels (*suite*)		
Coqueluche	Personnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD Rattrapage des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu 3 doses de vaccin coquelucheux : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatologie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois Personnels chargés de la petite enfance	Une injection du vaccin quadrivalent dTcaPolio
Leptospirose	Au cas par cas pour les professionnels exposés au risque	Deux injections à 15 jours d'intervalle Rappel à 4-6 mois, puis tous les 2 ans
Typhoïde	Personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale exposés au risque de contamination	Une injection, puis revaccination tous les 3 ans

(1) Vaccins vivants atténués, contre-indiqués chez l'immunodéprimé. (2) Le vaccin rabique monovalent n'est plus commercialisé.
Ag HBs : antigène HBs ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ; IMC : indice de masse corporelle ; VHB : virus de l'hépatite B.

VACCINATIONS ET MALADIES IMMUNOLOGIQUEMENT MÉDIÉES

Le risque d'infection et d'infection grave est augmenté en cas de maladie immunologiquement médiée, justifiant de vacciner ces patients. Il existe chez les patients atteints de maladies immunologiquement médiées, un risque théorique de poussée de la maladie en

raison d'une stimulation du système immunitaire par la vaccination. Par ailleurs, certaines observations rapportent des cas de maladies immunologiquement médiées ayant été déclenchées par une vaccination. L'infection elle-même peut induire une poussée de la maladie.

Parmi les vaccins incriminés, les vaccins contre la grippe et l'hépatite B sont le plus souvent cités.

Chez les patients suivis pour une maladie immunologiquement médiée, il est donc particulièrement important de poser, pour chacun des vaccins, l'indication et le moment le plus opportun pour la vaccination.

Sauf cas particulier, les vaccinations se font de préférence à distance d'une poussée de la maladie et le plus tôt possible au cours de la maladie auto-immune, avant la mise en route du traitement immunosuppresseur, en particulier pour les vaccins vivants atténués qui seront contre-indiqués après la mise en route du traitement.

Certaines vaccinations sont particulièrement recommandées chez ces patients. C'est le cas de la vaccination contre la grippe et le pneumocoque. La vaccination contre *Hæmophilus influenzæ* de type b et le vaccin méningocoque conjugué A, C, Y, W135 conjugué sont recommandés en cas d'asplénie, de déficit en complément et en properdine ou de traitement par inhibiteur du C5a (Soliris®).

VACCINATIONS ET IMMUNODÉPRESSION

Les personnes immunodéprimées ou aspléniques sont exposées à un risque accru d'infections sévères, responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prévention de ces infections représente un enjeu important pour ces patients et repose, selon les cas, sur les mesures d'hygiène, l'antibioprophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination.

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :

— le risque de survenue de maladie vaccinale après vaccination par vaccins vivants contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;

— la diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier des schémas vaccinaux particuliers ;

— un risque accru pour certaines infections justifie la recommandation de vaccinations spécifiques.

De façon générale, les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants, viraux ou bactériens, en raison du risque

de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ces vaccins peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination, d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir, d'autre part.

L'administration de vaccins inactivés et d'immunoglobulines peut être effectuée chez les personnes immunodéprimées selon les recommandations en vigueur, sans restriction particulière lorsqu'ils sont nécessaires, car le risque d'effets indésirables n'augmente pas, a priori, dans ce contexte. Cependant, leur efficacité immunologique et clinique peut être diminuée chez la personne immunodéprimée, et la capacité de développer une réponse correcte dépend du type et de l'ancienneté de l'immunodépression. Pour améliorer l'immunogénicité du vaccin, des schémas de vaccination intensifiés ou des vaccins plus immunogènes (polyosides conjugués ou vaccins avec adjuvant) peuvent être proposés lorsqu'ils ont été évalués et, dans certains cas, hors des indications d'AMM du vaccin. Ainsi, de façon générale, les vaccins polyosidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes et leur efficacité est diminuée en cas d'immunosuppression. L'utilisation de vaccins polyosidiques conjugués doit être privilégiée.

Dans certaines situations, le dosage des anticorps sériques protecteurs peut être proposé 4 à 6 semaines après la vaccination afin de vérifier l'immunogénicité de la vaccination et de proposer des injections vaccinales supplémentaires en cas de réponse insuffisante. De la même façon, il peut être proposé une surveillance sérologique pour apprécier la persistance de la réponse et la nécessité d'administration de rappels supplémentaires en cas de perte de la séroprotection. Il est également recommandé de maintenir les rappels diphterie-tétanos-polio tous les 10 ans y compris chez l'adulte jeune.

Par ailleurs, et compte tenu de la possibilité de formes cliniques plus sévères chez les personnes immunodéprimées et d'une immunogénicité diminuée de la vaccination chez ces patients, une prophylaxie par immunoglobulines, antibiotiques ou antiviraux pourra être envisagée dans certaines situations.

Enfin, la vaccination de l'entourage de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Haut Conseil de la santé publique. Avis du HCSP relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120216_recovaccimmuno.pdf
2. Haut Conseil de la santé publique. Rapport du HCSP, vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20120712_vaccinationimmunodeprime.pdf

3. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Le guide des vaccinations 2012 : http://www.inpes.sante.fr/nouveautes-editoriales/2012/guide-vaccination-2012.asp
4. Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, *14-15*, 19 avril 2013.

Chapitre 23

Conduite à tenir devant une hypergamma-globulinémie polyclonale

Alexis Régent et Luc Mouthon

Il n'est pas rare de constater une hypergammaglobulinémie sur une électrophorèse des protéines sériques (EPPS). Le plus souvent, l'électrophorèse des protéines est prescrite dans un contexte précis, comme une hyperprotéinémie ou une augmentation de la vitesse de sédimentation. Chez l'adulte sain, les gammaglobulines sont comprises entre 8 et 12 g/l. On distingue deux types d'hypergammaglobulinémies : les hypergammaglobulinémies en rapport avec un pic d'allure monoclonale et les hypergammaglobulinémies polyclonales.

Le *pic d'allure monoclonale* correspond à la production en excès d'une immunoglobuline par un clone lymphocytaire B. Il peut entraîner, ou non, une hypergammaglobulinémie. Il peut s'agir d'une IgG, d'une IgA ou d'une IgM. Cependant, si les IgG migrent dans les gammaglobulines, les IgA et les IgM migrent plutôt dans les α_2- ou β-globulines. Après avoir réalisé une immunofixation pour confirmer et typer l'immunoglobuline monoclonale, il faudra rechercher une lymphoprolifération sous-jacente ou un myélome multiple. C'est seulement lorsque cette recherche est négative que l'on retient le diagnostic de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

Une *hypergammaglobulinémie polyclonale* témoigne d'une activation globale des lymphocytes B et des plasmocytes. Une hypergammaglobulinémie polyclonale supérieure à 14 g/l justifie la réalisation d'explorations complémentaires. Bien entendu, on se procure, si possible, les EPPS qui ont été réalisées antérieurement de façon à connaître l'ancienneté de cette hypergammaglobulinémie. Par ailleurs, il faut connaître l'origine ethnique et le lieu de résidence du patient.

En effet, les sujets à peau noire ont des taux plus élevés d'IgA et d'IgG. Notons qu'ils sont par ailleurs plus fréquemment porteurs de MGUS. Il existe de plus un gradient Nord-Sud et les patients qui ont vécu en zone tropicale ont souvent des gammaglobulines un peu plus élevées, sans signification pathologique particulière.

Les hypergammaglobulinémies polyclonales, à la différence des hypergammaglobulinémies en rapport avec un pic monoclonal, ne sont qu'exceptionnellement associées à un syndrome d'hyperviscosité. On retrouve alors souvent une activité facteur rhumatoïde. Enfin, elles peuvent être responsables d'un purpura hyperglobulinémique de Waldenström.

PRINCIPALES CAUSES DES HYPERGAMMAGLOBULINÉMIES POLYCLONALES

L'éventail des causes d'hypergammaglobulinémie est large (Tableau 23-I). Une hypergammaglobulinémie polyclonale peut être

Tableau 23-I **Causes des hypergammaglobulinémies.**

Hépatopathies chroniques – hépatopathie toxique (alcool, médicaments) – hépatites virales chroniques – hépatite auto-immune – cirrhose biliaire primitive
Infections – VIH – foyer bactérien chronique : endocardite infectieuse, ostéomyélite, abcès profond, dilatation des bronches – leishmaniose viscérale – trypanosomiase – paludisme
Connectivites – lupus érythémateux systémique – syndrome de Gougerot-Sjögren – connectivite mixte
Granulomatoses – sarcoïdose
Hémopathies – lymphadénopathie angio-immunoblastique – maladie de Castleman – leucémie myélomonocytaire chronique

mise en évidence dans des circonstances diverses comme certaines infections chroniques, certaines maladies systémiques auto-immunes et/ou inflammatoires, les hépatopathies chroniques et certaines lymphoproliférations.

HÉPATOPATHIES CHRONIQUES

Toutes les hépatopathies chroniques (virale B et C, toxique, en particulier alcoolique, auto-immune…) peuvent s'associer à une hypergammaglobulinémie. Au stade de cirrhose, on observe à l'EPPS un aspect de bloc β-γ et le dosage pondéral des immunoglobulines montre une augmentation des IgA. On peut également retrouver une hypoalbuminémie, critère de sévérité du score de Child-Pugh. L'hypergammaglobulinémie est corrélée à l'activité histologique de l'hépatite C et son taux baisse chez les patients qui répondent au traitement antiviral.

CONNECTIVITES

Au cours du lupus érythémateux systémique (LES), une hypergammaglobulinémie est présente chez 60 à 75 p. 100 des patients et varie avec l'activité de la maladie. Elle est liée à une augmentation de l'ensemble des sous-classes d'IgG, mais préférentiellement 1, 3 et 4, alors que les IgG_2 sont diminuées. Les patients atteints de LES pourraient avoir plus fréquemment un déficit en IgA. Une hypogammaglobulinémie au cours du LES doit faire rechercher un syndrome néphrotique et s'associe alors à une hypo-albuminémie. De même, au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, les gammaglobulines sont élevées chez 60 à 70 p. 100 des patients. L'apparition d'un pic monoclonal ou d'une hypogammaglobulinémie doit faire évoquer la survenue d'un lymphome.

Enfin, au cours du syndrome de Sharp (connectivite mixte), on retrouve une hypergammaglobulinémie dans 40 à 80 p. 100 des cas.

GRANULOMATOSES

La sarcoïdose est une granulomatose systémique qui s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie chez 30 à 80 p. 100 des patients avec ascension préférentielle des IgG_1 et des IgG_3. L'identification d'une hypogammaglobulinémie au cours d'une granulomatose doit conduire à remettre en question le diagnostic de sarcoïdose et faire évoquer un déficit immunitaire commun variable (DICV). En effet, près de 10 p. 100 des patients atteints de DICV ont une atteinte granulomateuse. Par ailleurs, ces patients peuvent avoir une élévation de

l'enzyme de conversion, et ce, y compris en l'absence de granulomatose identifiée cliniquement.

INFECTIONS CHRONIQUES

Les infections chroniques virales, bactériennes ou parasitaires peuvent entraîner une hypergammaglobulinémie polyclonale. Volontiers responsable d'une hyperprotéinémie importante, une infection par le VIH doit être systématiquement évoquée. Les infections chroniques par les virus des hépatites (B, C et E), même en l'absence d'hépatopathie sous-jacente, sont de grandes pourvoyeuses d'hypergammaglobulinémie.

Enfin, chez les patients venant de zones endémiques (Afrique tropicale, Japon, Amérique latine et Caraïbes), une infection rétrovirale par HTLV-1/2 doit également être recherchée.

Parmi les infections bactériennes chroniques, on retiendra les endocardites infectieuses, les ostéomyélites, les abcès profonds, la dilatation des bronches, en particulier la mucoviscidose et la tuberculose.

Enfin, les parasitoses chroniques telles que le paludisme, notamment dans la forme de paludisme viscéral évolutif, la trypanosomiase africaine ou sud-américaine ou encore la leishmaniose viscérale peuvent également être incriminées.

HÉMOPATHIES

Les hémopathies lymphoïdes B sont plus souvent associées à un pic monoclonal et/ou à une hypogammaglobulinémie. C'est principalement au cours des lymphomes T (lymphadénopathies angio-immunoblastiques) que se rencontre une hypergammaglobulinémie polyclonale (environ 70 p. 100 des patients). Par ailleurs, la maladie de Castleman, en particulier dans sa forme multicentrique, s'associe à des signes de dysimmunité et 90 p. 100 des patients ont une hypergammaglobulinémie, parfois majeure. Enfin, au cours de la leucémie myélo-monocytaire chronique, près de 50 p. 100 des patients ont une hypergammaglobulinémie.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

En pratique, un nombre relativement restreint d'explorations doit être réalisé devant la découverte d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. L'association à une hypo-albuminémie oriente principalement vers

une hépatopathie chronique, mais se voit aussi au cours de la maladie de Castleman, des hémopathies et des infections bactériennes ou parasitaires après une évolution prolongée. Le contexte clinique (voyages, habitus, consommation de toxiques, risques sexuels) et les symptômes associés permettent souvent un diagnostic étiologique rapide. En l'absence d'orientation diagnostique, on peut proposer les examens figurant dans le tableau 23-II. En cas de négativité de ces explorations, les explorations complémentaires sont adaptées au contexte clinique (altération de l'état général, argument pour un foyer infectieux profond…).

Tableau 23-II **Bilan biologique à réaliser devant une hypergammaglobulinémie, à adapter au contexte clinique.**

NFS, TP, TCA
Bilan hépatique
Calcémie, phosphorémie
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Hémocultures répétées, à garder 15 jours
Sérologie des endocardites à hémocultures négatives si besoin
Sérologie du VIH et du HHV-8 si positivité du VIH
Sérologie des hépatites B et C
Anticorps antinucléaires et anti-antigènes nucléaires solubles, anti-ADN natif
Complément (C3, C4 et CH50)

NFS : numération-formule sanguine ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée.

Chapitre 24

Conduite à tenir devant un phénomène de Raynaud

Denis Wahl, Stéphane Zuily
et Maria Heymonet

Le phénomène de Raynaud est une ischémie digitale paroxystique, liée à un vasospasme, suivant une exposition au froid, évoluant en trois phases (syncope digitale, cyanose, puis érythème lors du réchauffement). Parfois la réaction au froid ne comporte pas les trois phases caractéristiques.

La fréquence du phénomène de Raynaud dans la population générale ne justifie pas d'investigations systématiques. Dans un grand nombre de cas, il s'agit d'une maladie de Raynaud isolée ; la prévalence est nettement supérieure chez les femmes par rapport aux hommes.

Inversement, le phénomène de Raynaud adressé en médecine interne, du fait de sa sévérité ou d'une maladie associée, justifie la réalisation d'investigations adaptées à la présentation clinique, il s'agit alors d'un phénomène de Raynaud secondaire.

INTERROGATOIRE

• *Circonstances du déclenchement* :
— froid (température extérieure, objet froid), stress.
• *Topographie* :
— un ou plusieurs doigts ;
— atteinte des orteils ;
— atteinte du nez ou des oreilles.

• *Aspect évolutif* :
— apparition à l'adolescence ou plus tardive ;
— fréquence des crises ;
— durée, sévérité des crises, impotence fonctionnelle.

EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique, dans la maladie de Raynaud, est le plus souvent normal. Il faut rechercher des engelures ou des antécédents d'engelures pour en faire la prévention.

La sévérité, la localisation ou les circonstances d'apparition (Raynaud tardif) peuvent orienter vers un phénomène de Raynaud secondaire.

• *Rechercher* :
— une sclérodactylie ;
— des ulcères digitaux ;
— des signes généraux (cutanés, musculaires) ;
— une arthrite ;
— un tabagisme, une consommation de cannabis, une artériopathie distale, des thromboses veineuses superficielles.

• *Éliminer* :
— une thrombose artérielle radiale ou cubitale (manœuvre d'Allen) ;
— une ischémie aiguë du membre supérieur (de cause embolique) ;
— une ischémie digitale permanente avec ou sans nécrose ;
— une cause iatrogénique (dérivés de l'ergot de seigle, bêtabloquants, bléomycine, cisplatine, vinblastine, gemcitabine) ;
— une cause professionnelle (outils vibrants, syndrome du marteau hypothénar, gelures).

BILAN BIOLOGIQUE

• *Rechercher* :
— un syndrome inflammatoire ;
— un syndrome myéloprolifératif JAK2-positif ;
— un syndrome d'hyperviscosité au cours des gammapathies monoclonales ;
— une cryoglobulinémie, une maladie des agglutinines froides ;
— des marqueurs d'auto-immunité : antinucléaires, anticentromères ou anti-Scl-70, anti-ADN natifs, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), dosage des fractions du complément, antiphospholipides.

CAPILLAROSCOPIE ET AUTRES INVESTIGATIONS CIRCULATOIRES

La capillaroscopie péri-unguéale permet de mettre en évidence des mégacapillaires au cours des sclérodermies systémiques ou des dermatomyosites.



TEST AU FROID

En général inutile, sauf exploration particulière ou tableau clinique atypique.

PRINCIPALES CAUSES À RECHERCHER

- Maladie de Raynaud.
- Sclérodermie systémique.
- Dermatomyosite/polydermatomyosite.
- Cryoglobulinémies.
- Maladie des agglutinines froides.
- Syndrome myéloprolifératif.
- Myélome/maladie de Waldenström.
- Maladie de Buerger.
- Lupus érythémateux systémique.
- Syndrome des antiphospholipides.
- Pathologie iatrogénique.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Éviction/protection contre le froid, notamment en situation professionnelle : éviter les expositions prolongées au froid, protection par gants, chaussettes et chaussage adapté. Éviction des bêtabloquants souvent conseillée (à discuter selon l'indication).

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Un traitement médicamenteux est nécessaire si les mesures simples sont insuffisamment efficaces.

• *Prescription d'inhibiteurs calciques* : dihydropyridines (amlodipine, nicardipine, nifédipine…) ou parfois dérivés de benzothiazépine (diltiazem) :

— à longue durée d'action ;
— à posologie progressivement croissante ;
— à adapter selon la tolérance (hypotension).

• *En cas de mauvaise tolérance des inhibiteurs calciques* : discuter inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les vasoactifs (naftidrofuryl…) sont à réserver aux échecs des autres traitements.

MALADIES AUTO-IMMUNES

Chapitre 25

Lupus érythémateux systémique

Véronique Le Guern
et Nathalie Costedoat-Chalumeau

DÉFINITION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une affection auto-immune, non spécifique d'organe, responsable de manifestations cliniques très variées qui évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Biologiquement, le LES se caractérise par une hyperactivation lymphocytaire B et par la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux antigènes appartenant à différents compartiments cellulaires, dont le noyau.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence est estimée entre 50 et 250 cas pour 100 000 habitants, elle est plus forte dans la population noire. Le lupus touche principalement les femmes jeunes, entre 20 et 40 ans, avec 9 femmes atteintes pour un homme. Cette prédominance féminine est moins importante en dehors de la période d'activité génitale (chez les enfants et les personnes plus âgées). Ainsi une étude américaine retrouve-t-elle un taux d'incidence de 0,4 pour 100 000 habitants chez les hommes de peau blanche et de 9,2 pour 100 000 chez les femmes de peau noire.

PATHOGÉNIE

Le lupus systémique est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe. Il s'agit d'une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction de plusieurs facteurs.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

De nombreux éléments plaident en faveur d'une prédisposition génétique du lupus systémique avec, en particulier, une prévalence accrue de la maladie chez les sujets apparentés au 1er degré. Ainsi le taux de concordance entre jumeaux monozygotes varie-t-il entre 24 et 56 p. 100. De nombreux gènes impliqués dans la voie interféron de type I (IRF5, 7, 8), dans l'ubiquitination et la voie NF-κB, dans l'apoptose (ITGAM, FcγR) et dans certaines anomalies lymphocytaires T et B (BANK1, BLK, STAT4…), sont associés à la survenue d'un LES. Il existe également une association à certains allèles du système HLA de classe II (DR2, DR3). Enfin, certains déficits en complément (déficits complets ou partiels en C2 ou en C4) sont associés à un risque élevé de développer un LES.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les principaux facteurs environnementaux identifiés sont :

— les agents infectieux (CMV, parvovirus B19, EBV) ;

— les rayonnements ultraviolets (caractère photosensible de l'éruption lupique, poussées systémiques possibles après exposition) ;

— les médicaments et autres produits chimiques (lupus induits) (Tableau 25-I) ;

— les facteurs hormonaux (surreprésentation des femmes en période d'activité génitale, rôle de la contraception œstroprogestative et de la grossesse).

Les lupus induits par les médicaments s'accompagnent plus rarement d'atteintes viscérales (rénales ou neurologiques en particulier) et disparaissent généralement après l'arrêt du médicament en cause.

ANOMALIES IMMUNITAIRES

La compréhension des anomalies du système immunitaire, notamment des anomalies des lymphocytes B, a bénéficié de l'étude de modèles murins spontanés de lupus. L'interaction entre des facteurs

Tableau 25-I **Principaux médicaments inducteurs de lupus systémique.**

Classe thérapeutique	DCI	Exemples de noms commerciaux
Anti-arythmiques	Procaïnamide Quinidine	Pronestyl® Longacor®, Cardioquine®
Antihypertenseurs	Hydralazine Méthyldopa	Nepressol® Aldomet®
Bêtabloquants	Acébutolol Practolol	Sectral®, Acébutolol® Eraldine®
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Captopril Cilazapril	Lopril® Justor®
Neuroleptiques	Chlorpromazine Nomifensine	Largactil® Alival®
Anticonvulsivants	Carbamazépine Phénytoïne Éthosuximide	Tégrétol® Dilantin® Zarontin®
Antidépresseurs	Lithium Valpromide	Theralite® Dépamide®
Antibiotiques	Isoniazide Minocycline	Rimifon® Minocyne®
Antithyroïdiens	Propylthiouracile	Proracyl®
Anti-inflammatoires	D-Pénicillamine Sulfasalazine	Trolovol® Salazopyrine®
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	Esidrex®
Anti-TNF	Étanercept Infliximab Adalimumab	Enbrel® Remicade® Humira®
Interférons	Interféron α Interféron β Interféron γ	Roféron-A®, Intron-A® Aronex® Rebif®
Inhibiteurs de la pompe à protons (lupus subaigu)	Ésoméprazole Oméprazole	Inexium® Mopral®

de susceptibilité, principalement génétiques, et des facteurs d'environnement aboutit à une réponse immune anormale, avec une hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps pathogènes, directement responsables des lésions tissulaires. Cette hyperactivation lymphocytaire B est la conséquence d'une rupture de la tolérance aux antigènes du soi.

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie se caractérise par une succession de poussées évolutives, dont le rythme et la gravité sont très variables, ce qui en fait une maladie très polymorphe.

SIGNES GÉNÉRAUX

Ils peuvent être présents en cas de poussées évolutives (notamment en présence d'une sérite ou d'un syndrome d'activation macrophagique), mais ils sont inconstants et une atteinte viscérale grave peut survenir sans fièvre, ni altération de l'état général. Une fièvre isolée peut être un signe d'évolutivité de la maladie ou de complication infectieuse, plus fréquente chez ces patients.

ATTEINTES CUTANÉES

De nombreuses manifestations dermatologiques sont observées au cours du lupus érythémateux (Tableau 25-II). On différencie les atteintes cutanées spécifiques, qui peuvent être confirmées par un examen histologique (Tableau 25-III) et une étude en immunofluorescence, et les atteintes cutanées non spécifiques, vasculaires, inflammatoires ou encore thrombotiques.

ATTEINTES ARTICULAIRES

Les atteintes articulaires sont fréquentes, inaugurales dans près de la moitié des cas, présentes à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie chez 80 p. 100 des patients. On peut observer :

— des *arthromyalgies* ou *arthralgies migratrices*, très fréquentes et souvent révélatrices de la maladie ;

Tableau 25-II **Principales atteintes cutanéomuqueuses au cours du lupus.**

Lésions dermatologiques spécifiques ou « lupiques »	
Lupus érythémateux aigu	*Forme localisée* : érythème en vespertilio, érythème des pommettes en ailes de papillon maculopapuleux, finement squameux, à bordure émiettée, respectant les sillons nasogéniens *Forme diffuse* : – éruption morbilliforme, papuleuse, eczématiforme ou bulleuse, prédominant en zones photo-exposées – lésions buccales érosives, localisées surtout sur les gencives, le palais, la muqueuse jugale, les lèvres
Lupus érythémateux subaigu	Lésions cutanées annulaires, érythématosquameuses, parfois psoriasiformes. Association aux anticorps anti-SS-A (Ro), atteintes viscérales graves théoriquement rares
Lupus érythémateux chronique	*Lupus discoïde* : forme chronique purement cutanée le plus souvent. Il associe trois lésions élémentaires : érythème, squames, atrophie séquellaire (atteinte du cuir chevelu = alopécie définitive) *Lupus tumidus* : placards saillants, rouge violacé, à bords nets, avec œdème, sur le visage et la partie supérieure du tronc *Lupus engelure* : localisé aux extrémités des doigts et des orteils, oreilles, nez, talons, coudes. Aggravé par le froid. Lésions violacées, parfois ulcérées. Prurigineux ou douloureux *Lupus profond* ou *panniculite chronique* : nodules ou plaques infiltrés, de taille variable, la peau en regard étant normale. Évolution vers une lipo-atrophie cicatricielle. Localisation préférentielle : joues, tiers supérieur des bras, cuisses
Lésions dermatologiques non spécifiques	
Lésions vasculaires	*Syndrome de Raynaud* : 10 à 45 p. 100 des patients. Parfois lésions pulpaires purpuriques allant jusqu'à la nécrose digitale. *Livedo* : associé à un syndrome des antiphospholipides (*voir* Chapitre 26) *Nécroses cutanées extensives* : début par un purpura nécrotique, extension rapide, liséré purpurique, présence de thromboses multiples sur la biopsie. Association au SAPL (*voir* Chapitre 26)
Lésions non vasculaires	*Anétodermie* *Alopécie diffuse* *Urticaire et vascularite urticarienne* : 4 à 13 p. 100 des patients, à différencier de l'œdème angioneurotique

Tableau 25-III **Histologie des atteintes cutanées spécifiques du lupus.**

Histologie standard	Lésions épidermiques et dermiques, avec atrophie du corps muqueux, infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou péri-annexiel
Immunoflurescence directe	Dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermo-épidermique : bande lupique 90 p. 100 des cas sur peau pathologique 30 à 60 p. 100 des cas en peau saine

— une *polyarthrite bilatérale et symétrique aiguë* touchant volontiers les poignets, les interphalangiennes (proximales ou distales) et métacarpophalangiennes, voire les genoux et les chevilles.

Ces arthrites ne sont pas destructrices. Les radiographies ne montrent ni érosion, ni géode, ni pincement articulaire.

La forme chronique avec luxation et rupture tendineuse entraîne une désaxation de la main réductible et correspond au tableau de rhumatisme de Jaccoud.

ATTEINTE RÉNALE

Les atteintes rénales ont une importance pronostique majeure. Elles sont fréquentes et concernent 20 à 50 p. 100 des patients. La plupart de ces atteintes rénales surviennent dans les 2 à 5 ans qui suivent le diagnostic. La survenue d'une atteinte rénale est associée à des titres élevés d'anticorps anti-ADN natif, dépistés par test de Farr, et à une hypocomplémentémie. La sévérité de la néphropathie peut être suspectée sur des données cliniques et biologiques (hypertension artérielle récente, hématurie associée à des cylindres hématiques, dégradation rapide de la fonction rénale).

La biopsie rénale permet de préciser le type, la sévérité et le pronostic de la néphropathie lupique et d'adapter la prise en charge thérapeutique. Les lésions prédominantes sont glomérulaires, mais on peut également observer des lésions tubulo-interstitielles et parfois vasculaires, qui peuvent coexister sur une même biopsie.

La classification des glomérulonéphrites d'après l'ISN/RPS (Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society) de 2003 comporte six classes distinctes (Tableau 25-IV).

On retiendra que les formes actives sont susceptibles de régresser sous traitement alors que les lésions histologiquement inactives, au stade de fibrose, sont le plus souvent irréversibles (index histologique d'activité et de chronicité).

Tableau 25-IV **Classification des glomérulonéphrites d'après l'ISN/RPS (Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society).**

Classe	Description	Fréquence	Clinique	Pronostic
I	*Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes* Glomérule normal en MO avec dépôts immuns mésangiaux en immunofluorescence			Excellent
II	*Glomérulonéprhite proliférative mésangiale* Épaississement mésangial et/ou hypercellularité modérée	15 p. 100	Rien ou hématurie microscopique et/ou protéinurie	Excellent
III	*Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale* Moins de 50 p. 100 des glomérules Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire III (A) : lésions actives III (A/C) : lésions actives et chroniques III (C) : lésions chroniques Dépôts immuns mésangiaux diffus et sous-endothéliaux segmentaires	25 p. 100	Protéinurie ± syndrome néphrotique Hématurie ± insuffisance rénale	Correct Évolution vers une classe IV possible

(*suite*)

Tableau 25-IV **Classification des glomérulonéphrites d'après l'ISN/RPS (Internal Society of Nephrology/Renal Pathology Society).** (*suite*).

Classe	Description	Fréquence	Clinique	Pronostic
IV	*Glomérulonéphrite proliférative diffuse* Plus de 50 p. 100 des glomérules Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire Atteinte segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) III (A) : lésions actives III (A/C) : lésions actives et chroniques III (C) : lésions chroniques Dépôts immuns mésangiaux et sous-endothéliaux diffus et abondants	50 p. 100	Protéinurie Syndrome néphrotique fréquent Hématurie ± Insuffisance rénale	Survie rénale = 70 p. 100 à 5 ans
V	*Glomérulonéphrite extramembraneuse* Peu ou pas de prolifération endocapillaire	10 p. 100	Protéinurie + syndrome néphrotique très fréquent ± Hématurie	Bon
VI	*Glomérulonéphrite sclérosante avancée* Stade cicatriciel d'une classe III ou IV Plus de 90 p. 100 de glomérules sclérosés		Insuffisance rénale chronique	Insuffisance rénale terminale

MO : microscopie optique.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE

En 1999, l'American College of Rheumatology (ACR) a défini dix-neuf formes neuropsychiatriques spécifiques du LES, en les divisant en deux catégories, l'une concernant le système nerveux central et comportant douze types d'atteintes, l'autre le système nerveux périphérique avec sept types de manifestations (Tableau 25-V).

On distingue schématiquement les atteintes neurologiques centrales selon leur caractère focal ou diffus.

Les *manifestations focales*, de nature le plus souvent ischémiques, sous la forme d'accidents vasculaires et de crises comitiales, sont plutôt associées à la présence d'anticorps antiphospholipides. Le risque

Tableau 25-V **Syndromes neuropsychiatriques observés au cours du LES.**

Système nerveux central
Méningite aseptique
Maladie cérébrovasculaire
Atteinte démyélinisante
Céphalée incluant migraine et hypertension intracrânienne bénigne
Mouvements anormaux (chorée)
Myélopathie
Comitialité
État confusionnel
État anxieux
Troubles cognitifs
Troubles de l'humeur
Psychose
Système nerveux périphérique
Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré)
Troubles dysautonomiques
Mononeuropathies
Neuropathies des paires crâniennes
Syndrome myasthénique
Polynévrites
Polyneuropathies

de survenue d'un accident vasculaire est par ailleurs plus élevé au cours du lupus en raison d'une athérosclérose accélérée avérée chez les patients lupiques.

Les *manifestations diffuses*, telles que les confusions aiguës et les troubles psychotiques, plus spécifiques de la maladie lupique, sont préférentiellement liées à des mécanismes immunologiques complexes qui incluent des phénomènes vasculaires, le rôle d'auto-anticorps dirigés contre certaines structures neuronales et des médiateurs inflammatoires.

Troubles cognitifs

Il s'agit de l'atteinte neurologique centrale la plus fréquente, le plus souvent peu sévère. Ces troubles cognitifs peuvent concerner tous les domaines de la cognition, notamment les fonctions exécutives, le langage, le raisonnement, l'attention, la mémoire verbale et visuelle, entraînant des difficultés d'insertion sociale. L'exploration de ces troubles cognitifs est fondée sur la réalisation de tests neuropsychologiques qui permettent d'en évaluer la gravité et d'en suivre l'évolution.

Confusion mentale aiguë

Il s'agit de la forme clinique la plus sévère, se caractérisant par la survenue aiguë ou subaiguë d'un tableau d'encéphalite fébrile, avec céphalées, confusion et crises comitiales. Dans cette situation, il faut particulièrement exclure : une infection, un trouble métabolique sous-jacent, une encéphalopathie hypertensive ou toute autre cause de confusion mentale.

Sans traitement, ce tableau peut conduire à un coma et avoir une issue fatale. Au cours d'un lupus, ce tableau d'encéphalite aiguë est rarement isolé, il s'accompagne souvent d'autres manifestations viscérales sévères telles qu'un LES évolutif, un titre d'anticorps anti-ADN natif élevé et une hypocomplémentémie, mais cela n'est pas systématique.

Épilepsie

Les crises comitiales, très diverses dans leur présentation, ont longtemps été considérées comme des manifestations neurologiques très spécifiques du LES et font partie des critères diagnostiques de la maladie. Elles sont possiblement associées à la présence d'anticorps

antiphospholipides. Elles sont partielles ou de type grand mal, surviennent le plus fréquemment de façon ponctuelle et sont, dans ce cas, de bon pronostic ne justifiant pas de traitement anticomitial prolongé. Il ne faut cependant pas méconnaître les autres causes d'épilepsie au cours du LES telles que les accidents thrombotiques veineux ou artériels et les causes infectieuses ou iatrogènes.

Chorée

Les mouvements choréiques peuvent survenir chez des patients lupiques. La chorée est souvent inaugurale et s'associe à une biologie antiphospholipides dans la grande majorité des cas. Un traitement par anti-agrégants plaquettaires et hydroxychloroquine est généralement suffisant pour obtenir une résolution en quelques jours ou semaines.

Accidents vasculaires, artériels ou veineux

Au cours du LES, les accidents vasculaires surviennent le plus souvent dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) associé au LES, responsable de phénomènes thrombotiques artériels, veineux ou d'embolies d'origine valvulaire cardiaque (*voir* Chapitre 26). En l'absence de traitement, ils comportent un risque majeur de récidive.

Moins fréquemment et dans un contexte clinique un peu différent (lupus ancien, facteurs de risque associés), les accidents vasculaires peuvent être liés à une athérosclérose accélérée.

Enfin, une authentique vascularite cérébrale au cours du lupus systémique peut être exceptionnellement présente et se manifester de cette façon.

Myélite transverse

Il s'agit de l'installation brutale d'une paraplégie ou d'une quadriplégie flasque. L'IRM médullaire (séquences T2) met en évidence un aspect de myélite, avec présence d'hypersignaux intramédullaires. Une atteinte médullaire sur plus de trois niveaux vertébraux définit une myélopathie longitudinale et est plus évocatrice d'une atteinte lupique que d'une sclérose en plaques associée. L'association à une biologie antiphospholipides est inconstante. Il faut dans ce contexte rechercher une neuromyélite optique (syndrome de Devic), qui pourra comporter notamment un antécédent de névrite optique, et la présence d'anticorps anti-NMO (anticorps dirigés contre l'aquaporine 4).

Manifestations psychiatriques

Les manifestations psychiatriques sont très fréquentes au cours du LES (37 à 65 p. 100 des cas), il faut distinguer les manifestations névrotiques ou dépressives réactionnelles à la maladie, souvent sans lésions organiques décelables, et les manifestations psychotiques qui peuvent témoigner d'une atteinte encéphalique spécifique (Tableau 25-VI). Il ne faut pas non plus méconnaître le rôle des traitements par fortes doses de corticoïdes, pouvant être responsables d'authentiques troubles psychotiques (bouffée délirante aiguë survenant souvent quelques semaines après l'instauration du traitement).

Tableau 25-VI **Anomalie du liquide céphalorachidien dans les formes neuropsychiatriques de lupus systémique.**

Pléiocytose (6 p. 100 des cas) : lymphocytes le plus souvent à prédominance de polynucléaires, neutrophiles rarement (problème du diagnostic différentiel avec une authentique méningite purulente ou avec une méningite aseptique)
Hyperprotéinorachie (27 p. 100 des cas)
Bandes IgG oligoclonales étudiées en iso-électrofocalisation (25 p. 100 des cas)
Anticorps anti-ADN
Production intrathécale de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IFN-γ)

PRINCIPALES MANIFESTATIONS CARDIOPULMONAIRES

Cœur

L'atteinte des trois tuniques est possible au cours du lupus systémique :

• La *péricardite* peut être révélatrice, elle se caractérise par une élévation de la protéine C réactive (CRP) et une grande corticosensibilité.

• La *myocardite lupique* peut se manifester par une insuffisance cardiaque congestive et par des troubles du rythme ou de la conduction.

• L'*endocardite de Libman-Sacks* est le plus souvent associée aux anticorps antiphospholipides. Elle touche de façon prédominante les valves du cœur gauche, l'atteinte mitrale étant plus fréquente. Elle se caractérise par son risque emboligène et la possibilité exceptionnelle de greffes osleriennes.

• L'*atteinte coronarienne* : les thromboses coronariennes sont en général le fait d'un SAPL associé. Une athérosclérose précoce, liée à

la maladie inflammatoire chronique et à la corticothérapie prolongée, est également possible au cours de l'évolution.

• L'*hypertension artérielle pulmonaire*, isolée primitive, est rarement secondaire à une pneumopathie interstitielle fibrosante.

Poumons

Les manifestations respiratoires peuvent toucher tous les compartiments du système respiratoire (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, circulation pulmonaire et muscles respiratoires). L'atteinte pleurale est cependant la plus fréquente.

• *Pleurésie lupique* :

— uni- ou bilatérale ;

— responsable d'une douleur thoracique, d'une toux sèche, de fièvre et de dyspnée ;

— exsudative et lymphocytaire (si ponction effectuée, ce qui n'est pas là règle) ;

— associée à une élévation de la CRP (qui est sinon inhabituelle au cours du LES) ;

— parfois cliniquement latente ;

— très cortico-sensible.

• *Autres atteintes pulmonaires parenchymateuses* :

— pneumopathie lupique : aspect radiologique le plus fréquent, constitué d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrateurs ;

— infections (BK +++) liées à l'immunosuppression ;

— possible hémorragie intra-alvéolaire ;

• *Hypertension artérielle pulmonaire* (rare).

• *Syndrome des poumons rétractés* ou *shrinking lung syndrome* : rare, caractéristique du LES. Il associe des douleurs basithoraciques bilatérales d'allure pleurale, un syndrome restrictif, une atteinte des muscles respiratoires et une atteinte diaphragmatique bilatérale, responsable d'une dyspnée.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

ANOMALIES DES PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

La *protéine C réactive* (CRP) reste classiquement normale au cours des poussées lupiques, sauf en cas d'infection concomitante, d'une atteinte des séreuses, voire d'un syndrome d'activation macrophagique.

La *procalcitonine* permet souvent de distinguer un processus infectieux (élévation de la procalcitonine) d'une poussée de lupus (dosage normal).

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Anémie

Une hémolyse auto-immune à test de Coombs direct positif de type IgG-complément est parfois révélatrice de la maladie, elle est observée dans 5 à 10 p. 100 des cas.

L'anémie peut également être secondaire à une inflammation liée aux poussées de la maladie, à une insuffisance rénale chronique, à une érythroblastopénie ou à une micro-angiopathie thrombotique notamment.

Leucopénie

C'est une anomalie habituelle au cours du LES, plus fréquente en cas de poussée. Elle est le plus souvent liée à une lymphopénie et, plus rarement, à une neutropénie.

Thrombopénie

Elle est généralement périphérique et présente dans 10 à 20 p. 100 des cas. Elle est le plus souvent modérée et alors souvent associée à la biologie APL, mais elle peut être profonde dans le cadre d'un purpura thrombopénique immunologique. Elle est également volontiers révélatrice de la maladie.

Syndrome d'Evans

Il associe une thrombopénie périphérique et une anémie hémolytique auto-immune.

Troubles de l'hémostase

Il s'agit le plus souvent d'un allongement in vitro du temps de céphaline activé, non corrigé par l'adjonction de plasma témoin, mais

corrigé par l'adjonction de phospholipides, correspondant à la présence d'un anticoagulant circulant (ACC) (*voir* Chapitre 26).

L'association d'une hypoprothrombinémie à un ACC est rare mais classique (*lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome*). Ce syndrome comporte à la fois un risque thrombotique et hémorragique.

ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES

Anticorps (ou facteurs) antinucléaires

Ces auto-anticorps sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des cellules Hep-2. C'est une méthode globale de détection, très sensible (99 p. 100), mais peu spécifique du lupus puisque l'on retrouve des anticorps antinucléaires dans d'autres affections auto-immunes, hépatopathies ou hémopathies lymphoïdes notamment.

Au cours du lupus, divers aspects de fluorescence, parfois associés, sont rencontrés :

— homogène : le plus fréquent ;

— périphérique : plus rare, mais plus spécifique ;

— moucheté : auto-anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles ;

— nucléolaire : rare au cours du lupus systémique, plus fréquent au cours de la sclérodermie systémique.

Anticorps anti-ADN natif (double brin, bicaténaire)

Il s'agit d'un test moins sensible, mais beaucoup plus spécifique au cours du lupus systémique.

Trois techniques de détections sont actuellement disponibles :

— test radio-immunologique de Farr (le plus spécifique) ;

— immunofluorescence sur *Crithidia luciliæ* ;

— test ELISA (très/trop sensible).

Les anticorps anti-ADN natif sont présents dans 50 à 85 p. 100 des cas. Le taux d'anticorps anti-ADN natif par test de Farr est corrélé avec la survenue d'une atteinte rénale proliférative et l'évolutivité de la maladie.

Anticorps antinucléosomes

Ces anticorps sont présents chez 60 à 80 p. 100 des patients lupiques. Ils sont présents chez 10 à 30 p. 100 des patients lupiques

sans anticorps anti-ADN. Les taux élevés d'anticorps antinucléosomes ne sont retrouvés que dans les formes systémiques de la maladie, avec une bonne corrélation avec les différents scores d'activité de la maladie. Ils sont peu utilisés en pratique clinique.

Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

• *Anticorps anti-Sm* : peu fréquents, mais très spécifiques, ils sont présents dans 20 p. 100 des LES.

• *Anticorps anti-SS-A (Ro)* : rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, du lupus systémique et très fréquents en présence d'un lupus subaigu.

• *Anticorps anti-SS-B (La)* : plus rares.

• *Anticorps anti-RNP* : retrouvés dans 30 p. 100 des LES et 100 p. 100 des connectivites mixtes.

Autres anomalies immunologiques

• Présence d'un facteur rhumatoïde (20 p. 100 des cas en cas de début tardif).

• Anticorps antiglobule rouge (hémolyse) mis en évidence par un test de Coombs direct.

• Anticorps antiplaquettes mis en évidence par un test de Dixon.

• Complexes immuns.

• Complément :

— consommation par la voie classique avec baisse du CH50, et/ou des fractions C3 et C4, associée à une atteinte rénale sévère ;

— déficit constitutionnel familial en C4 et/ou C2, allèle nul, baisse permanente de C4, qui prédisposent au lupus, non réversible sous traitement.

Facteurs pronostiques d'évolution péjorative

• Sexe masculin.
• Ethnie de peau noire.
• Début dans l'enfance.
• Atteinte rénale.
• Atteinte neurologique.
• Syndrome des antiphospholipides associé.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

L'intensité du traitement est adaptée à la gravité de la maladie.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

En l'absence de traitement curatif, les objectifs sont :

— à *court terme* : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales au cours des poussées graves ;

— à *moyen terme* : prévenir les poussées, préserver l'insertion socioprofessionnelle, préserver la fertilité des femmes en âge de procréer, prévenir les risques thrombo-emboliques, proposer une protection vaccinale ;

— à *long terme* : limiter les séquelles de la maladie, prévenir les effets indésirables des traitements, maintenir les rémissions.

La mise en place de programmes d'*éducation thérapeutique* est une avancée dans la prise en charge de cette maladie, elle permet au patient et à son entourage d'appréhender plus sereinement le vécu de sa maladie et possiblement d'obtenir une meilleure adhésion aux traitements proposés.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont multiples :

— connaissance des symptômes de la maladie ;

— signes évocateurs d'une poussée qui doivent conduire à consulter ;

— réalisation des examens de surveillance selon un planning prédéfini ;

— intérêt d'une photoprotection adaptée (éviction solaire) ;

— éviction du tabac et prévention du risque cardiovasculaire ;

— contraception adaptée (en évitant les œstroprogestatifs)

— intérêt et importance des vaccinations.

PRINCIPALES MOLÉCULES

Elles sont présentées dans le tableau 25-VII.

PRINCIPALES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles sont résumées dans le tableau 25-VIII.

Tableau 25-VII **Principales molécules.**

	Indications	**Posologie**	**Effets secondaires**	**Surveillance**
Anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine	Atteintes cutanéo-articulaires dans une forme mineure	Standard 2 à 3 g/j	Digestifs : gastrites Rénaux : baisse réversible de la filtration glomérulaire	Hémogramme, fonction rénale
Hydroxychloroquine (Plaquenil®)	Traitement de fond de toutes les formes de lupus systémique et cutané Prévention de nouvelles poussées Action antithrombotique	Généralement 400 mg/j	Ophtalmologiques : rétinopathie Cardiaques : exceptionnelles cardiomyopathies	Tous les ans : FO, champ visuel, éventuellement électrorétinogramme (*voir* Chapitre 115) ± électrocardiogramme Dosage sanguin +++
Prednisone (Cortancyl®) Prednisolone (Solupred®)	Traitement de référence de la majorité des formes de LES	Quelques milligrammes au gramme en bolus, avec une tendance actuelle à la réduction des posologies	Diabète cortico-induit Ostéoporose cortico-induite Athérosclérose accélérée Risque infectieux	Glycémie à jeun Ostéodensitométrie Bilan lipidique

(*suite*)

Tableau 25-VII (*suite*).

	Indications	Posologie	Effets secondaires	Surveillance
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Traitement de référence de la glomérulonéphrite lupique et de l'atteinte neurologique centrale	0,5 à 0,8 g/m^2 en perfusion intraveineuse mensuelle 6 mois, *ou* 500 mg dose totale tous les 14 jours 3 mois	Toxicité vésicale : hyperhydratation et utilisation concomitante d'Uromitexan® (mesna) Immunosuppression : risque infectieux Risque de stérilité (donner des agonistes de la GnRH chez les femmes, congélation de gamètes pour les hommes)	Hémogramme, éventuellement sous-populations lymphocytaires CD4, CD8
Mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®), mycophénolate sodique (Myfortic®)	Immunosuppresseur en traitement d'induction et de maintien des glomérulonéphrites prolifératives	2 à 3 g/j en induction, 1 à 2 g/j en entretien pour le MMF	Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, diarrhées Immunosuppression : risque infectieux	Hémogramme
Azathioprine (Imurel®)	Immunosuppresseur de relais, notamment dans les formes rénales contrôlées par le cyclophosphamide ou le MMF	2 à 2,5 mg/kg/j	Hépatites cytolytiques Macrocytose Myélodysplasies à long terme Immunosuppression : risque infectieux	Hémogramme Transaminases tous les 15 jours pendant 1 mois, puis 1 fois par mois
Méthotrexate (Imeth®, Metoject®)	Immunosuppresseur, indiqué en cas de polyarthrite lupique chronique	0,3 mg/kg/sem, soit 15 à 20 mg/sem + Acide folique	Hépatites cytolytique Pneumopathies immuno-allergiques Toxicité hématologique Immunosuppression : risque infectieux	Hémogramme Transaminases

(*suite*)

Tableau 25-VII **Principales molécules** (*suite*).

	Indications	Posologie	Effets secondaires	Surveillance
Rituximab (MabThera®)	Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 Protocole thérapeutique temporaire (PTT) en cas de LES réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques	375 mg/m² à J1, J8, J15, J22 ou 1 g à J1 et J15	Neutropénies Immunosuppression : risque infectieux	Vérifier la déplétion lymphocytaire (CD19, CD20) Vaccinations avant traitement
Bélimumab (Benlysta®)	Anticorps monoclonal anti-BLyS soluble Lupus actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée (à l'exception des formes neurologiques centrales et rénales), en association au traitement habituel	10 mg/kg à J0, J14, J28, puis toutes les 4 semaines	Infections bactériennes Diarrhées, nausées Leucopénie Réactions d'hypersensibilité	

FO : fond d'œil ; MMF : mycophénolate mofétil ; PTT : protocole thérapeutique temporaire.

Tableau 25-VIII **Principales indications thérapeutiques.**

Atteintes	Traitement
Lupus quiescent	Hydroxychloroquine seule et surveillance simple (dont la bandelette urinaire régulière)
Lupus cutanéo-articulaire	AINS et antalgiques Hydroxychloroquine Si besoin, corticothérapie faible (≤ 5 mg/j) Méthotrexate à faibles doses, à visée d'épargne cortisonique Voire bélimumab si formes articulaires réfractaires
Glomérulonéphrites lupiques de classes III et IV, traitement d'induction de la rémission	Hydroxychloroquine Corticothérapie à fortes doses : – méthylprednisolone 250 mg à 1 g de J1 à J3 – prednisone : 0,5 (voire 1 mg/kg) en relais pendant 3 à 4 semaines et décroissance progressive rapide avec pour objectif de revenir à 5 mg, voire d'arrêter ce traitement Cyclophosphamide – par voie intraveineuse, 0,5 à 0,8 g/m^2, toutes les 4 semaines pendant 6 mois, en fonction de la tolérance hématologique et de la fonction rénale – *ou* par voie intraveineuse, 500 mg, toutes les 2 semaines pendant 3 mois (Euro-lupus), validé chez les patients caucasiens *Ou* mycophénolate mofétil 2 à 3 g/j pendant 6 mois
Glomérulonéphrites lupiques de classes III et IV, traitement de maintien de la rémission (ou d'entretien)	Hydroxychloroquine Mycophénolate mofétil : 2 g/j, à maintenir pendant 2 à 5 ans *Ou* azathioprine : 2 à 2,5 mg/kg/j, à maintenir pendant 2 à 5 ans Corticothérapie arrêtée ou à doses minimales

(*suite*)

Tableau 25-VIII **Principales indications thérapeutiques** (*suite*).

Atteintes	**Traitement**
Formes pleuropéricardiques	Hydroxychloroquine Prednisone 0,5 mg/kg (ou 20 à 30 mg/j), parfois précédée de bolus intraveineux de méthylprednisolone dans les formes sévères
Atteintes neurologiques centrales	Corticothérapie à fortes doses : – méthylprednisolone 500 mg à 1 g de J1 à J3 – prednisone : 0,5 à 1 mg/kg ensuite pendant 3 à 4 semaines et décroissance progressive Cyclophosphamide : par voie intraveineuse, 0,5 à 0,8 g/m^2, toutes les 4 semaines pendant 6 mois *Ou* mycophénolate mofétil Échanges plasmatiques dans les formes réfractaires
Hémolyse sévère, thrombopénie auto-immune	Maintien de l'hydroxychloroquine Méthylprednisolone, 15 mg/kg 3 jours consécutifs Relais : prednisone 1 mg/kg Immunoglobulines intraveineuses Pour les formes réfractaires : – rituximab – splénectomie

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

GROSSESSE ET CONTRACEPTION

GROSSESSE

Voir Chapitre 5.

CONTRACEPTION

Une contraception efficace est tout particulièrement indiquée chez les femmes porteuses d'un LES et indispensable en cas de traitement potentiellement tératogène (cyclophosphamide, méthotrexate). Les contraceptions à base d'œstrogènes restent classiquement contre-indiquées. La contraception hormonale repose donc sur des progestatifs (acétate de chlormadione [Lutéran®] notamment), la mise en place d'un dispositif intra-utérin, voire une contraception mécanique.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION DU LUPUS SYSTÉMIQUE

Nous disposons depuis peu (2012) de nouveaux critères de classification, les critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (Tableau 25-IX), qui remplaceront à terme les critères ACR (American College of Rheumatology) (Tableau 25-X) modifiés de 1997. Ces nouveaux critères sont plus sensibles, mais moins spécifiques que les critères de l'ACR. Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés dans le tableau 25-IX. La leucopénie et la lymphopénie ont été combinées tandis que les critères hématologiques ont été séparés en trois. Les critères immunologiques 2, 3 et 4 ont été séparés. Selon les critères SLICC, un patient peut être classé comme ayant un lupus érythémateux systémique s'il remplit au moins quatre critères, dont au moins un critère clinique et un critère immunologique ou s'il a une glomérulonéphrite lupique prouvée histologiquement associée à la présence d'anticorps antinucléaires ou d'anticorps anti-ADN double brin.

Rappelons qu'il s'agit de critères de classification et non de critères diagnostiques.

Les critères sont classés en trois groupes (cutanés, systémiques, biologiques). La présence de quatre critères, successifs ou simultanés,

Tableau 25-IX **Critères de classification du SLICC pour le lupus systémique.**

1. *Lupus cutané aigu*, incluant au moins l'un des critères suivants : Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) Lupus bulleux Nécrolyse toxique épidermique lupique Éruption maculopapuleuse lupique Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite *Ou* lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes et/ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2. *Lupus cutané chronique*, incluant au moins l'un des critères suivants : Lupus discoïde classique – localisé (au-dessus du cou) – généralisé (au-dessus et au-dessous du cou) Lupus hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutaneous profundus Lupus chronique muqueux Lupus tumidus Lupus engelure Forme frontière lupus discoïde/lichen plan
3. *Ulcères buccaux* Palatins – bouche – langue *Ou* ulcérations nasales En l'absence d'autres causes comme une vascularite, la maladie de Behçet, une infection (herpèsvirus), une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), une arthrite réactionnelle et les aliments acides
4. *Alopécie non cicatricielle* (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique
5. *Synovite* impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement *Ou* arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 min
6. *Sérites* Pleurésie typique > 24 h *Ou* épanchement pleural *Ou* frottement pleural Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h

(*suite*)

Tableau 25-IX (*suite*).

6. *Sérites (suite)* *Ou* épanchement péricardique *Ou* frottement péricardique *Ou* signes électriques de péricardite En l'absence d'autres causes (infectieuses, urémiques, syndrome de Dressler…)
7. *Atteinte rénale* Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est enlevée) *Ou* cylindres hématiques
8. *Atteinte neurologique* Convulsions Psychose Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, une infection et un diabète Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autre cause (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse…)
9. *Anémie hémolytique*
10. *Leucopénie* (< 4 000/mm^3, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale…) *Ou* lymphopénie (< 1 000/mm^3, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections…)
11. *Thrombopénie* (< 100 000/mm^3, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT…)
Critères immunologiques : 1. Titre de facteurs antinucléaires (FAN) supérieur à la norme du laboratoire 2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA) 3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm 4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : – présence d'un anticoagulant circulant – sérologie syphilitique faussement positive – anticorps anticardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à un titre moyen ou fort – anticorps anti-β_2-glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM) 5. Diminution du complément – C3 bas – C4 bas – CH50 bas 6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

sont nécessaires et suffisants pour classer le patient comme ayant un LES.

Lupus systémique si :
— quatre critères (dont au moins un critère clinique + au moins un critère immunologique) ;
— *ou* glomérulonéphrite lupique + FAN (ou + anticorps anti-ADN).

Tableau 25-X **Critères de classification de l'ACR.**

Signes cutanéomuqueux	1. Érythème malaire en ailes de papillon 2. Éruption de lupus discoïde 3. Photosensibilité 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
Signes systémiques	5. Polyarthrite non érosive 6. Pleurésie ou péricardite 7. Protéinurie > 0,5 g/j ou cylindres urinaires cellulaires 8. Crises comitiales ou psychose sans autre cause
Signes biologiques	9. Anémie hémolytique, ou leucopénie (< 4 000/mm^3), ou lymphopénie (< 1 500/mm^3) ou thrombopénie (< 100 000/mm^3) 10. Présence d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm, ou test VDRL faussement positif (syphilis) ou présence d'un anticoagulant circulant, ou d'anticorps anticardiolipine en IgG ou en IgM 11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

SCORES D'ÉVALUATION

Nous disposons, pour l'évaluation de la maladie lupique, de différents types de scores

SCORES D'ACTIVITÉ

• *BILAG* (*British Isles lupus assessment group*) : il permet d'évaluer l'activité de la maladie lupique en se fondant sur l'intention de traiter.

Ce score comporte 101 items divisés en neuf domaines : signes généraux, atteinte cutanée, neurologique, articulaire, rénale, cardiorespiratoire, respiratoire, ophtalmologique et gastro-intestinale. Il s'agit d'un score complexe, essentiellement utilisé dans les essais thérapeutiques.

• *ECLAM* (*European consensus lupus activity measurement*) : il évalue l'activité du LES au cours du dernier mois. Il comporte 33 items.

• *SLAM* (*systemic lupus activity measure*) : il mesure le degré d'activité du lupus au cours du dernier mois. Comporte neuf systèmes d'organe.

• *SELENA-SLEDAI* (*systemic lupus erythematosus disease activity index*) : il mesure le degré d'activité de la maladie lupique au cours des dix derniers jours. Comporte 24 items répartis en neuf systèmes d'organe.

SCORES COMPOSITES

Le score composite SRI (*SLE response index*) est définit par :

— une diminution d'au moins 4 points du score SELENA-SLEDAI ;

— l'absence de nouvelle atteinte BILAG A ou, au maximum, une nouvelle atteinte BILAG B ;

— l'absence d'aggravation significative de l'EVA (échelle visuelle analogique) médecin.

Il est utilisé dans les essais thérapeutiques et permet de détecter la réponse au traitement.

SCORE D'ÉVALUATION DES SÉQUELLES

Le SLICC/ACR-DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-damage index*) évalue les séquelles permanentes survenant au cours de l'évolution de la maladie lupique dans douze systèmes d'organe.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis, 2010, *69* : 2074-2082.
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res, 2012, *64* : 797-808.

3. KARRAS A. Atteinte rénale du lupus systémique. Presse Méd, 2012, *41* : 260-266.
4. MOSCA M, TANI C, ARINGER M et al. European league against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis, 2010, *69* : 1269-1274.
5. PETRI M, ORBAI AM, ALARCON GS et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012, *64* : 2677-2686.
6. Protocole national de diagnostic et de soins. Lupus érythémateux systémique. Saint-Denis, HAS, 2010 (www.has-sante.fr).

Chapitre 26

Syndrome des antiphospholipides

Nathalie Costedoat-Chalumeau
et Véronique Le Guern

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de manifestations thrombo-emboliques ou obstétricales et d'anticorps antiphospholipides durables (anticoagulant circulant de type lupique, anticorps anticardiolipine IgG ou IgM à titre moyen ou élevé et/ou anticorps anti-β_2-glycoprotéine I IgG ou IgM) sur au moins deux prélèvements espacés de plus de 12 semaines [5] (*voir* Tableau 26-I pour les critères de classification).

On parle de « SAPL primaire », voire de « syndrome de Hughes » lorsque le SAPL est isolé. Quand le patient a une autre maladie auto-immune (le plus souvent un lupus érythémateux systémique complet ou incomplet), on parle de « SAPL associé ». Comme il n'y a pas de lien de causalité entre la maladie auto-immune et le SAPL, il est préférable d'éviter l'emploi du terme « SAPL secondaire ». Environ 40 p. 100 des patients ayant un lupus systémique ont des anticorps antiphospholipides mais, parmi eux, moins de 40 p. 100 présenteront un événement thrombotique [6].

PHYSIOPATHOLOGIE ET ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les anticorps antiphospholipides (APL) regroupent une famille hétérogène d'anticorps dirigés essentiellement contre des protéines associées aux phospholipides, principalement la β_2-glycoprotéine I.

Les APL les plus habituellement identifiés sont les anticoagulants circulants (ACC), les anticorps anticardiolipine (ACL) et les anticorps anti-β_2-glycoprotéine de type I (anti-β_2-GPI). L'identification de ces auto-anticorps est fondée sur différentes méthodes de détection.

Les ACC sont identifiés par des tests fonctionnels de coagulation, dans lesquels ils prolongent un temps de coagulation dépendant des phospholipides tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de céphaline kaolin, le temps de venin de vipère Russel dilué ou le temps de thrombine dilué (dRVVT). La confirmation de la présence d'un ACC nécessite que cette anomalie ne soit pas corrigée (ou ne soit que partiellement corrigée) par le mélange du plasma du malade avec un plasma témoin, mais qu'elle soit corrigée par l'adjonction de phospholipides.

Notons que la présence d'un anticoagulant circulant ne s'accompagne pas d'un risque hémorragique comme pourrait le laisser croire l'allongement des temps de coagulation observés in vitro. En effet, seuls les rares anticoagulants circulants dont la cible antigénique est la prothrombine et qui entraînent une hypoprothrombinémie (*lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome*) peuvent s'accompagner de manifestations hémorragiques. Notons également que la présence d'un anticoagulant circulant peut être suspectée sur l'allongement du TCA, mais que la normalité du TCA n'exclut pas sa présence dans un autre système comme le dRVVT.

Les ACL et les anti-β_2-GPI sont identifiés par des tests immunologiques (ELISA) qui mesurent la réactivité immunologique contre un phospholipide (la cardiolipine) ou une protéine liant un phospholipide (β_2-glycoprotéine I) qui joue le rôle de co-facteur protéique de la cardiolipine. Les ACL sont d'autant plus spécifiques du SAPL que l'isotype identifié est G (IgG) et que leur titre est élevé.

Ces trois types d'anticorps sont pris en compte dans la classification du SAPL qui a été révisée en 2006 (*voir* Tableau 26-I). Malgré la fréquente concordance entre les ACC et soit les ACL, soit les anti-β_2-GPI, ces anticorps ne sont pas identiques. Certains ACC réagissent avec des phospholipides autres que la cardiolipine ou des protéines autres que la β_2-GPIb. Des réactions syphilitiques dissociées sont observées chez des patients porteurs d'APL avec un VDRL isolément positif car ce test utilise des phospholipides.

Le risque de thromboses ou de complications obstétricales n'est pas le même selon le type d'anticorps retrouvé. Ainsi, l'anticoagulant circulant a le plus fort pouvoir pathogène et l'association des trois marqueurs (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-β_2-GPI) augmente encore le risque thrombotique et obstétrical [6]. Les patients ayant un lupus systémique associé sont également exposés à un risque accru de thromboses et, dans ce contexte, la pré-

Tableau 26-I **Consensus international sur les critères de classification du SAPL défini [5].**

Critères cliniques
Thrombose vasculaire (artérielle, veineuse ou microcirculatoire)
≥ 1 épisode clinique confirmé par l'imagerie ou l'histologie à l'exception des phlébites superficielles
Morbidité obstétricale
≥ 1 mort inexpliquée d'un fœtus morphologiquement normal à partir de la 10e semaine d'aménorrhée
Ou ≥ 1 naissance prématurée d'un nouveau-né morphologiquement normal à ou avant la 34e semaine d'aménorrhée due à une pré-éclampsie sévère ou à une insuffisance placentaire(1)
Ou ≥ 3 fausse couches consécutives inexpliquées avant la 10e semaine d'aménorrhée, après exclusion des causes anatomiques, hormonales et chromosomiques
Critères biologiques
Anticorps anticardiolipine IgG et/ou IgM, à un titre moyen ou élevé (> 40 GPL ou MPL ou > 99e percentile par une méthode standardisée ELISA)
Anticoagulant circulant de type lupique présent dans le plasma selon les recommandations internationales (ISTH)(2)
Anticorps anti-β_2-GPI IgG et/ou IgM à un titre > 99e percentile, par une méthode standardisée ELISA

GPL : *IgG antiphospholipid units* ; MPL : *IgM antiphospholipid units*.
(1) L'insuffisance placentaire correspond à la présence d'un retard de croissance in utero, d'un oligo-amnios, d'anomalies du Doppler ombilical ou du rythme cardiaque fœtal.
(2) Recommandations de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis :
– allongement d'un temps de coagulation dépendant des phospholipides par un test de dépistage : TCA, TCK, dRVVT, TTD, temps de textarine ;
– absence de correction du test de dépistage par mélange avec un plasma normal déplété en plaquettes ;
– correction totale ou partielle du test de dépistage par adjonction d'un excès de phospholipides ;
– exclusion d'une autre coagulopathie.

sence d'anticorps anticardiolipine est aussi fortement associée aux valvulopathies que celle de l'anticoagulant circulant.

Trois hypothèses principales sont proposées pour expliquer les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquelles les APL provoquent des thromboses. Ils agiraient par le biais d'une activation des cellules endothéliales, de phénomènes d'oxydation au niveau de l'endothélium vasculaire ou d'une possible interaction entre les APL et les protéines liants les phospholipides impliquées dans la régulation de la coagulation.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Un à 5 p. 100 des sujets sains sont porteurs d'APL (ACL et ACC), en général à un titre faible. Cette prévalence augmente avec l'âge et la coexistence de maladies chroniques. Au cours du lupus systémique, la prévalence est bien plus élevée, avec 12 à 30 p. 100 d'ACL et 15 à 34 p. 100 d'ACC. Un véritable syndrome des antiphospholipides survient chez 50 à 70 p. 100 des patients lupiques porteurs d'APL après un suivi de 20 ans.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ils sont détaillés dans le tableau 26-I.

Il faut *un critère clinique* et *un critère biologique* avec les restrictions suivantes : le critère biologique doit être présent sur 2 examens à au moins 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 ans après l'événement clinique.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les atteintes possibles sont résumées dans le tableau 26-II.

Les thromboses sont particulièrement fréquentes, mais d'autres manifestations sont possibles : cutanées, neurologiques (convulsions et chorée), hématologiques (thrombopénie et anémie hémolytique), surrénaliennes ou valvulaires [6].

Surtout, le SAPL peut se présenter sous la forme d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides (*catastrophic antiphospholipid syndrome* [CAPS]) [2].

Au sein de ce syndrome, il est possible de distinguer des sous-groupes cliniques caractérisés par des manifestations obstétricales isolées (SAPL obstétrical), des manifestations thrombotiques artérielles (SAPL artériel, d'expression surtout neurologique) ou des manifestations thrombotiques veineuses (SAPL veineux). Le livedo, les valvulopathies et l'atteinte rénale micro-angiopathique sont statistiquement associés au phénotype artériel, dont les manifestations sont souvent

Tableau 26-II **Principales manifestations cliniques du SAPL [1].**

Manifestations neurologiques	*Migraine* (20 p. 100) *Accident vasculaire cérébral constitué* (20 p. 100) *Accident ischémique transitoire* (11 p. 100) Épilepsie (7 p. 100) Démence vasculaire (2,5 p. 100) Chorée (1,3 p. 100)
Thromboses périphériques	*Thrombophlébites profondes* (40 p. 100) *Thrombophlébites superficielles des membres inférieurs* (12 p. 100) Thromboses artérielles des membres inférieurs (4 p. 100) Thromboses veineuses des membres supérieurs (3 p. 100) Thromboses artérielles des membres supérieurs (3 p. 100) Thrombose de la veine sous-clavière (2 p. 100)
Manifestations cardiaques	*Valvulopathies* (11,6 p. 100) Infarctus du myocarde (5,5 p. 100) Angine de poitrine (2,7 p. 100) Myocardiopathie (3 p. 100) Végétations (2,7 p. 100) Thrombus intracardiaque (0,4 p. 100)
Manifestations pulmonaires	*Embolies pulmonaires* (14 p. 100) Hypertension artérielle pulmonaire (2,2 p. 100) Microthromboses pulmonaires (1.5 p. 100) Alvéolite fibrosante (1,2 p. 100)
Manifestations rénales	Thromboses glomérulaires, infarctus rénal, thrombose de la veine ou de l'artère rénale (2,7 p. 100)
Manifestations gastro-intestinales (1,5 p. 100)	Infarctus splénique (1,1 p. 100) Infarctus pancréatique Syndrome d'Addisson Syndrome de Budd-Chiari
Manifestations cutanées	*Livedo reticularis* (24 p. 100) Ulcères de jambe (5,5 p. 100) Lésions pseudo-vascularitiques (3,9 p. 100) Gangrène distale (3,3 p. 100) Nécrose cutanée

(*suite*)

Tableau 26-II **Principales manifestations cliniques du SAPL [1]** (*suite*).

Manifestations ostéo-articulaires	*Arthralgies* (39 p. 100) *Arthrites* (27 p. 100) Ostéonécroses (2,4 p. 100)
Manifestations obstétricales	Pré-éclampsie (9,5 p. 100) Éclampsie (4,4 p. 100) Syndrome HELLP
Manifestations fœtales	*Pertes fœtales précoces* (35 p. 100) *Pertes fœtales tardives* (17 p. 100) Prématurité

différées de plusieurs années. Celui-ci comporte volontiers une traduction clinique plus sévère et il justifie probablement une attitude thérapeutique plus agressive. De même, la chorée, qui ne résulte généralement pas d'un mécanisme thrombotique et ne figure donc pas dans les critères diagnostiques du SAPL, est statistiquement annonciatrice de manifestations artérielles (notamment ischémiques cérébrales) et obstétricales.

MANIFESTATIONS VASCULAIRES

À la différence des vascularites systémiques, la thrombose, au cours du SAPL, survient sur une paroi vasculaire préalablement indemne d'inflammation. Tous les types de vaisseaux peuvent être concernés (veines, artères de tous calibres et capillaires). L'évolution naturelle de ces manifestations vasculaires se fait vers un risque très élevé de récidive, souvent dans le même type de territoire. Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes, volontiers emboligènes. Les thromboses artérielles peuvent toucher tous les territoires, avec une prédilection pour le système nerveux central.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

La manifestation neurologique la plus fréquente, parfois révélatrice du SAPL, est la survenue d'accidents ischémiques artériels transitoires ou constitués soit par thrombose artérielle, soit par embolie à point de départ cardiaque. Leur topographie est variable avec une prédilection

pour les territoires carotidiens par rapport aux territoires vertébrobasilaires. D'autres manifestations sont possibles.

Concernant la chorée, elle est souvent inaugurale et peut survenir chez des patients lupiques avec une fréquence allant de 1 à 3 p. 100 chez l'adulte et jusqu'à 9 p. 100 dans les lupus pédiatriques. Elle s'associe à une biologie antiphospholipides dans la grande majorité des cas. Les patients ayant présenté une chorée ont un risque important de développer au cours du suivi des manifestations thrombotiques (essentiellement artérielles). Ils ont également un sur-risque de morbidité obstétricale et de valvulopathie. La prescription d'anti-agrégants plaquettaires et une prise en charge adaptée, en particulier au cours des grossesses, permettent probablement de limiter ce risque.

D'autres manifestations sont possibles, notamment les convulsions, une démence ou une atteinte médullaire. L'association des migraines et des antiphospholipides est très discutée.

MANIFESTATIONS RÉNALES

L'atteinte rénale résulte de thromboses de sièges divers : tronc de l'artère rénale, artères et artérioles intraparenchymateuses, capillaires glomérulaires ou veines rénales, qu'il existe ou non un LES associé. Elle se manifeste cliniquement par une protéinurie généralement modérée, une hypertension artérielle qui peut être au premier plan et elle peut retentir sur la fonction rénale à court ou à moyen terme. Une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire, notamment lorsqu'il existe un doute avec une atteinte rénale du lupus. Elle est le plus souvent réalisée par voie transjugulaire, compte tenu du risque hémorragique, chez des sujets souvent thrombopéniques et anticoagulés. Elle peut mettre en évidence des thromboses artériolaires, une ischémie glomérulaire, une atrophie corticale focale ou encore un aspect de micro-angiopathie thrombotique.

Certains patients peuvent présenter une néphropathie vasculaire aiguë, souvent au cours du syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS). Elle se manifeste par une hypertension artérielle parfois sévère, voire maligne, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë, inconstante, d'importance très variable, mais pouvant nécessiter rapidement le recours à la dialyse. L'examen histologique (s'il est réalisé) met en évidence des thrombi fibrineux récents siégeant dans les capillaires glomérulaires et les artérioles, comme au cours des autres micro-angiopathies thrombotiques. Une récupération plus ou moins complète de la fonction rénale survient le plus souvent en quelques semaines, voire dans certains cas en plusieurs mois.

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Elles sont fréquentes et potentiellement graves, comprenant principalement les valvulopathies et les thromboses coronaires.

Les valvulopathies se manifestent par un simple épaississement valvulaire et, plus rarement, par la formation d'une végétation. Leur traduction clinique est inconstante et elles ne sont souvent diagnostiquées que par l'échocardiographie systématique. Il s'agit plus souvent d'une insuffisance valvulaire que d'un rétrécissement, et la valve mitrale est plus souvent atteinte que la valve aortique. La gravité de ces valvulopathies tient au fait qu'elles peuvent se compliquer d'embolies, même lorsqu'elles sont asymptomatiques, et qu'elles peuvent avoir un retentissement hémodynamique lorsqu'elles sont sévères. Elles peuvent exceptionnellement se compliquer de greffe oslérienne.

Les thromboses coronaires sont possibles au cours du SAPL. La survenue d'un infarctus du myocarde chez un sujet jeune sans facteur de risque et sans athéromatose coronaire évidente doit conduire à la recherche d'APL.

Enfin, il est aujourd'hui admis que les APL peuvent être à l'origine de phénomènes d'athérosclérose accélérée, en faisant un nouveau facteur de risque cardiovasculaire.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

L'atteinte cutanée est très fréquente (50 p. 100 des cas) et revêt des aspects divers. Elle peut être révélatrice. Il peut s'agir d'un livedo ramifié (ou livedo reticularis pour les Anglo-Saxons) à mailles fines. L'association livedo et infarctus cérébraux constitue le syndrome de Sneddon au cours duquel des APL sont présents dans environ 40 p. 100 des cas. D'autres atteintes peuvent se voir, notamment un purpura nécrotique des extrémités, des hémorragies sous-unguéales, des nécroses cutanées, une gangrène ischémique des extrémités ou des phlébites superficielles.

MANIFESTATIONS OBSTÉTRICALES

Le SAPL est responsable dans sa forme obstétricale de complications à la fois maternelles et fœtales. Il est alors défini par la survenue d'au moins trois fausses couches spontanées consécutives avant 10 semaines d'aménorrhée, d'une mort fœtale ou d'une naissance prématurée avant la 34e semaine d'aménorrhée liée à une pré-éclampsie, à une éclampsie ou à une insuffisance placentaire sévère (retard de croissance intra-utérin, oligo-amnios).

Au cours de la grossesse, le SAPL peut également se compliquer d'hématome rétroplacentaire, d'un syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) et de thromboses qui peuvent parfois s'intégrer dans le cadre d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides. Un antécédent de thrombose ou la présence d'un anticoagulant circulant sont des facteurs prédictifs de complications au cours de la grossesse.

ATTEINTE SURRÉNALIENNE

Le diagnostic de nécrose surrénalienne doit être systématiquement évoqué devant une normo- ou une hypotension artérielle (paradoxale au cours d'un CAPS), a fortiori s'il existe des douleurs abdominales ou lombaires. En l'absence de corticothérapie pour un lupus associé, cette atteinte se traduit par une insuffisance surrénalienne aiguë, sinon elle est découverte lors de la réalisation d'une tomodensitométrie abdominale. Elle s'explique probablement par une thrombose bilatérale des veines surrénaliennes, responsable de la constitution d'un infarctus veineux (ou infarcissement hémorragique) surrénalien, donnant un aspect d'« hématome » de la surrénale. Cette atteinte généralement bilatérale entraîne une insuffisance surrénalienne habituellement définitive.

L'imagerie abdominale montre initialement deux grosses surrénales évoluant secondairement vers l'atrophie. Cette atteinte, classique lors des méningococcémies, est parfois aussi rencontrée lors des thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Dans une large étude rétrospective consacrée aux atteintes surrénaliennes au cours du SAPL, celles-ci étaient contemporaines d'un CAPS dans un tiers des cas et comportaient une mortalité de 36 p. 100.

AUTRES MANIFESTATIONS

Les patients ayant un SAPL sont fréquemment thrombopéniques (29,6 p. 100 des 1 000 patients d'une cohorte européenne [5]). L'anémie hémolytique n'est pas exceptionnelle (9,7 p. 100 des 1 000 patients de cette série [1]).

Plus exceptionnellement, les patients peuvent présenter des thromboses des veines sus-hépatiques ou du tronc porte, des infarctus, une hyperplasie nodulaire régénérative, une cholécystopathie ou une cholangiopathie ischémique, une pancréatopathie, des perforations digestives ischémiques, des occlusions vasculaires rétiniennes, des ostéonécroses aseptiques, une nécrose médullaire extensive, un infarctus testiculaires et une perforation de la cloison nasale.

SYNDROME CATASTROPHIQUE DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le CAPS survient chez moins de 1 p. 100 des patients ayant un SAPL et est souvent inaugural du SAPL (46 p. 100). Le CAPS est une pathologie du sujet jeune (âge moyen de survenue : 37 ± 14 ans), qui touche les femmes dans 72 p. 100 des cas.

Il est caractérisé par l'apparition rapide de thromboses multiples atteignant avec prédilection la microcirculation. Le CAPS conduit souvent à un tableau de défaillance multiviscérale associant une insuffisance rénale hypertensive de sévérité variable, un syndrome de détresse respiratoire, une atteinte neurologique centrale diffuse, une myocardiopathie et parfois des manifestations digestives, surrénaliennes ou cutanées [2].

Il existe dans plus de la moitié des cas (53 p. 100) des facteurs précipitant l'apparition du CAPS. Le CAPS survient en effet souvent dans les suites d'une infection, d'un geste chirurgical et/ou lors

Tableau 26-III Critères de classification du CAPS. (D'après Asherson RA, Cervera R, De Groot PG et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus, 2003, 12 : 530-534.)

1. Atteinte d'au moins 3 organes, systèmes ou tissus 2. Développement des symptômes simultanément ou en moins d'une semaine 3. Confirmation anatomopathologique d'une occlusion de petits vaisseaux dans au moins un organe ou tissu 4. Confirmation biologique de la présence d'anticorps antiphospholipides (présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'un anticorps anticardiolipine)
CAPS certain : présence de 4 critères *CAPS probable* : – présence des critères 2, 3 et 4, mais de seulement 2 organes ou tissus – présence des critères 1, 2 et 3, mais absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines d'intervalle, due au décès précoce d'un patient jamais testé pour la présence d'anticorps antiphospholipides avant la survenue du CAPS – présence des critères 1, 2 et 4 – présence des critères 1, 3 et 4, avec développement du 3e événement clinique une semaine à un mois après le début du CAPS, en dépit du traitement anticoagulant

d'un arrêt indu de l'anticoagulation. Cela souligne l'importance de l'éducation des patients ayant un SAPL, de façon à prévenir cette complication dont la mortalité à court terme est aujourd'hui estimée à 30 p. 100.

Le traitement curatif du CAPS repose sur l'association empirique d'une anticoagulation efficace, d'une corticothérapie et soit d'échanges plasmatiques, soit de perfusions d'immunoglobulines intraveineuses à fortes doses (non validé). Les récidives thrombotiques à distance n'étant pas exceptionnelles, le suivi rigoureux et notamment la qualité de l'anticoagulation des patients ayant survécu à un épisode de CAPS sont particulièrement importants.

Des *critères de classification* du CAPS ont été établis lors d'un consensus international publié en 2003 par Asherson et al. (Tableau 26-III). Rappelons que ces critères de classification servent plus à constituer des cohortes homogènes de patients qu'à porter le diagnostic de CAPS à l'échelon individuel.

En 2010, ces critères ont été légèrement modifiés lors du 13e congrès sur le SAPL (à Galveston aux États-Unis). Par analogie avec les modifications des critères du SAPL, le critère biologique du CAPS (critère n° 4) inclut maintenant les anticorps anti-β_2-glycoprotéine I (anti-β_2-GPI) et nécessite un contrôle de la biologie antiphospholipides après au moins 12 semaines (au lieu de 6) [4].

TRAITEMENT

Les principes du traitement du SAPL ont fait l'objet d'un consensus récent [7, 8]. La prescription d'aspirine à faible dose (80 à 100 mg/j) en prévention primaire est recommandée chez les patients lupiques ayant une biologie antiphospholipides persistante (anticoagulant circulant, anticorps anticardiolipine ou anticorps anti-β_2-GPI à un taux significatif) sans manifestations cliniques (donc sans SAPL). La prévention secondaire des thromboses repose sur une anticoagulation très prolongée. Un INR entre 2 et 3 semble suffisant dans les formes veineuses. En cas d'atteinte artérielle, l'attitude est plus discutée et nous proposons de viser un objectif d'INR compris entre 3 et 3,5. La survenue d'une récidive artérielle malgré une anticoagulation dans la cible thérapeutique en l'absence d'erreur manifeste (prescription d'œstroprogestatifs par exemple) conduit à l'adjonction d'aspirine à faible dose. Dans cette optique de long terme, il faut être particulièrement vigilant vis-à-vis des co-prescriptions, même brèves, susceptibles d'induire une franche majoration de l'INR, et notamment du métronidazole (Flagyl®, Rodogyl®, Birodogyl®) ou des bolus de méthylpred-

nisolone (Solu-Médrol®). Enfin, il est important de prendre en charge d'éventuels facteurs de risque thrombotique associés, présents chez environ 50 p. 100 des patients ayant un SAPL [6].

La prise en charge de ces grossesses à risque est multidisciplinaire (interniste, anesthésiste, obstétricien) et nécessite une consultation préconceptionnelle afin de rechercher les rares contre-indications et d'optimiser le traitement. Celui-ci repose sur l'aspirine associée à de l'héparine dont la posologie varie selon les antécédents de la patiente. La durée de la fenêtre thérapeutique autour de l'accouchement dépend du type d'antécédents, mais doit être courte afin de limiter les risques maternels en post-partum (thrombose, syndrome HELLP, CAPS). La surveillance clinique et biologique est mensuelle, plus rapprochée si nécessaire en fin de grossesse. L'échographie obstétricale avec Doppler, réalisée régulièrement, recherche notamment la présence de notchs qui sont prédictifs d'une majoration du risque de complication vasculaire placentaire [3]. Ceci est détaillé dans le chapitre 5.

L'association d'un traitement adapté et d'une surveillance multidisciplinaire rapprochée améliore nettement le pronostic et permet le plus souvent d'obtenir une issue favorable à la grossesse.

Pour finir, on peut espérer dans un avenir assez proche un allègement des contraintes auxquelles sont soumis les patients ayant un SAPL. Il pourrait résulter de l'utilisation d'appareils pour déterminer l'INR à domicile (sous réserve que leur validité soit bien établie dans cette population), voire de l'emploi de nouveaux anticoagulants comme les antithrombines ou les inhibiteurs du facteur Xa, ne nécessitant pas de suivi biologique.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1 000 patients. Arthritis Rheum, 2002, *46* : 1019-1027.
2. Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D et al. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. Rev Méd Interne, 2012, *33* : 194-199.
3. Costedoat-Chalumeau N, Guettrot-Imbert G, Le Guern V et al. Grossesse et syndrome des antiphospholipides. Rev Méd Interne, 2012, *33* : 209-216.
4. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome : updated diagnostic algorithms. Autoimmun Rev, 2010, *10* : 74-79.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 2006, *4* : 295-306.
6. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet, 2010, *376* : 1498-1509.
7. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombo-

sis in antiphospholipid antibody-positive patients : report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. Lupus, 2011, *20* : 206-218.
8. Saadoun D, Piette JC, Wahl D, Costedoat-Chalumeau N. Traitement du syndrome des anticorps antiphospholipides. Rev Méd Interne, 2012, *33* : 217-222.

Chapitre 27

Conduite à tenir devant un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Véronique Le Guern

DÉFINITION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde focale des glandes salivaires et lacrymales, constituant une authentique épithélite auto-immune. Cette infiltration est en partie responsable d'une sécheresse buccale, maître des symptômes de cette affection. En plus de ce syndrome sec, le SGS s'accompagne classiquement de douleurs et de fatigue. La survenue de signes extraglandulaires en font, à proprement parler, une maladie systémique. Le SGS peut être associé à une autre maladie auto-immune (lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique…) et est qualifié de primitif lorsqu'il survient de façon isolée, en dehors de tout autre contexte d'auto-immunité [5].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce syndrome prédomine largement chez les femmes, avec 9 femmes atteintes pour un homme. L'âge moyen de survenue des premiers symptômes se situe aux alentours de la 4e décennie. Sa prévalence est estimée aux alentours de 0,5 à 1 p. 100 de la population adulte.

PATHOGÉNIE

RÔLE DU TERRAIN GÉNÉTIQUE

Les cas familiaux sont peu fréquents, mais il n'est pas rare de retrouver d'autres cas de maladies auto-immunes dans la famille. Cette prédisposition génétique n'est qu'en partie liée à la présence de certains haplotypes HLA (HLA-A1, B8, DR3, DQ2). Certaines études suggèrent un lien entre des antigènes HLA de classe II et la production d'auto-anticorps spécifiques (HLA-DR15 et anticorps anti-SS-A [Ro]).

RÔLE DES VIRUS

Une étiologie virale a été évoquée dans le SGS comme dans bon nombre de maladies auto-immunes. On retiendra les hypothèses formulées au sujet du virus d'Epstein-Barr, des rétrovirus (VIH, HTLV) et du virus de l'hépatite C (VHC).

Concernant ce dernier, on lui reconnaît un sialotropisme certain. L'infection par le VHC s'accompagne volontiers d'une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines et d'un syndrome sec. Dans ce cas, les auto-anticorps spécifiques (anti-SS-A [Ro] et anti-SS-B [La]) sont moins fréquents.

Finalement, plusieurs arguments plaident en faveur du rôle possible de virus, pour le moment non identifiés, comme révélateur de la maladie sur un terrain génétique particulier.

DIAGNOSTIC

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

L'atteinte oculaire ou buccale n'est pas toujours au premier plan et c'est parfois la survenue de signes extraglandulaires, ou d'une autre maladie auto-immune (thyroïdite, hépatopathie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie systémique) qui amène à rechercher un syndrome sec clinique [3].

MANIFESTATIONS CLINIQUES [4]

Manifestations oculaires

Xérophtalmie

La xérophtalmie est la conséquence d'un tarissement de la sécrétion lacrymale en partie secondaire à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes lacrymales. Sa conséquence est une kératoconjonctivite sèche. Elle se recherche par un interrogatoire orienté. L'impression de corps étrangers est l'élément le plus habituellement retrouvé (sable, gravier) ainsi que la notion d'absence de larmes (émotions, oignons).

Examen ophtalmologique

En plus d'un interrogatoire orienté, un examen ophtalmologique complet permet de mettre en évidence des lésions de kératite ponctuée. Un examen à la lampe à fente, après utilisation d'un colorant fluorescent, la fluorescéine, permet d'objectiver les altérations conjonctivales, sous la forme de débris muqueux et épithéliaux. Quelques tests supplémentaires sont utiles au diagnostic.

• Le *test de Schirmer* : objective la raréfaction de la sécrétion lacrymale. Il consiste à placer un papier buvard (0,5 mm de large sur 35 mm de long) dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, sans utilisation d'anesthésiques locaux. Il est pathologique lorsque la longueur de papier imbibé est inférieure à 5 mm.

• Le *break-up time* (BUT) : apprécie la stabilité du film lacrymal. Il est normalement supérieur à 10 secondes, raccourci en cas de kératoconjonctivite sèche.

• Le *test au vert de Lissamine* ou *au rose Bengale* (abandonné car douloureux) met en évidence les lésions de kératoconjonctivite sèche. Une cotation de 0 à 9 est proposée, un score supérieur à 4 sur 9 est l'un des critères objectifs d'atteinte ophtalmologique (classification de Van Bijsterveld).

Manifestations salivaires

Xérostomie

Elle témoigne de l'hyposialie, qui n'est qu'en partie la conséquence plus ou moins tardive de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires principales et accessoires. D'autres mécanismes tels que l'existence d'anticorps antirécepteurs muscariniques sont potentiellement responsables de cet assèchement. Les patients se plaignent d'une

bouche sèche en parlant ou en mangeant et prennent fréquemment des boissons, en particulier la nuit. Plus tardivement, la xérostomie est responsable de sensations de brûlures, d'altération du goût, de fissurations douloureuses et de parodontopathies avec déchaussement dentaire.

Fluxion parotidienne

Il s'agit d'une tuméfaction douloureuse des glandes parotides d'installation progressive et régressive spontanément en 2 à 6 semaines. L'atteinte est le plus souvent bilatérale et symétrique, elle constitue le syndrome de Mikulicz.

Mesure du flux salivaire

Elle objective la xérostomie. Il s'agit de recueillir la salive produite sur une durée de 15 minutes sans stimulation. Le flux salivaire est anormalement bas lorsqu'il est inférieur à 1,5 ml pour 15 minutes.

Biopsie des glandes salivaires accessoires

C'est un geste simple et peu invasif consistant à prélever 2 à 3 petites glandes salivaires accessoires après éversion de la lèvre inférieure. Une incision à l'aide de la pointe d'un bistouri est réalisée après anesthésie locale en regard de la canine (afin d'éviter d'inciser les rameaux nerveux habituellement plus médians et plus profonds). L'étude histologique de ce prélèvement permet de mettre en évidence une infiltration lymphocytaire focale et de classer la sialadénite lymphocytaire focale en quatre grades selon la classification de Chisholm et Masson. La présence d'un amas de plus de 50 cellules pour 4 mm^2 de tissu correspond à un *focus score* de 1 ou à un grade III de Chisholm et Masson.

Manifestations extraglandulaires

Atteinte articulaire

Des manifestations arthralgiques inflammatoires sont présentes chez 50 à 60 p. 100 des patients et touchent principalement les IPP, les MCP et les genoux. Elles sont le plus souvent non permanentes mais récidivantes. De façon plus rare, on peut observer des signes fluxionnaires. Dans ce cas, il s'agit, le plus souvent, d'une polyarthrite non destructrice.

L'absence de signes d'érosions radiographiques permet parfois de faire le diagnostic différentiel entre un SGS primitif et une polyarthrite rhumatoïde séropositive. La présence d'un anticorps anti-CCP peut permettre de faire ce diagnostic différentiel, mais sa positivité ne

permet pas d'exclure complètement un SGS, car il est retrouvé chez 7,5 p. 100 des patients.

Atteinte musculaire

Environ 30 p. 100 des patients se plaignent de douleurs musculaires, de sensation de faiblesse et d'asthénie. On objective parfois une diminution de la force rhizomélique qui peut être un signe révélateur du SGS. L'augmentation des enzymes musculaires est inhabituelle. Sur le plan histologique, on observe le plus régulièrement une atrophie et une inégalité de taille des fibres et des infiltrats inflammatoires non spécifiques.

Phénomène de Raynaud

En l'absence de toute autre connectivite, un syndrome de Raynaud est observé chez 18 p. 100 des patients. Il est cependant rarement accompagné d'anomalies capillaroscopiques.

La présence d'un syndrome de Raynaud au cours du SGS est associée à une atteinte articulaire, à une atteinte cutanée et vasculaire et à la présence d'auto-anticorps spécifiques.

Autres manifestations cutanées

Une atteinte cutanée est observée chez 16 p. 100 des patients atteints d'un SGS et il s'agit le plus fréquemment d'une vascularite cutanée.

Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström est une atteinte bénigne. Il se présente sous forme de pétéchies siégeant sur les membres inférieurs dont l'apparition par poussées est volontiers provoquée par l'orthostatisme et l'exercice. Il est très fortement associé à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et à la positivité des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La). L'étude histologique retrouve le plus souvent une vascularite leucocytoclasique avec atteinte des petits vaisseaux. Ce type de purpura ne s'associe jamais à une atteinte neurologique périphérique.

En revanche, une cryoglobulinémie peut se traduire par la survenue d'un purpura vasculaire, parfois nécrotique et d'une atteinte neurologique de type multinévritique.

Parmi les atteintes non vascularitiques rencontrées, on retrouve de rares cas de lésions à type d'érythème annulaire, cliniquement très évocateur d'un lupus subaigu, avec une histologie identique, mais une immunofluorescence le plus souvent négative. Ce type de lésions est très souvent associé à la présence d'anticorps anti-SS-A (Ro)/SS-B (La).

Thyroïdite auto-immune

L'atteinte thyroïdienne au cours du SGS survient chez 30 p. 100 des patients et de façon statistiquement beaucoup plus fréquente que dans une population contrôle. La thyroïdite de Hashimoto est l'atteinte la plus fréquente. En l'absence de maladie thyroïdienne clinique, il est habituel de retrouver chez les patients atteints d'un SGS des anticorps antithyroperoxydase et/ou des anticorps antithyroglobuline (28,5 p. 100 des cas).

Manifestations trachéobronchiques et pulmonaires

Des manifestations respiratoires vont être présentes dans 9 à 75 p. 100 des cas. Il s'agit d'une atteinte le plus souvent infraclinique. Seulement 10 p. 100 des patients auront une atteinte pulmonaire cliniquement significative.

En premier lieu, le dessèchement de l'arbre trachéobronchique conduit à une dessiccation de la muqueuse, entraînant une toux persistante. Les complications infectieuses sont alors fréquentes sous forme de bronchites et/ou de pneumopathies. À terme, la complication la plus fréquente est la survenue de bronchectasies.

Par ailleurs, des pneumopathies infiltrantes diffuses peuvent survenir, il s'agit dans la majorité des cas de pneumopathies interstitielles non spécifiques ou de pneumopathie lymphoïde. Une amylose pulmonaire, parfois nodulaire, parfois associée à des kystes intraparenchymateux peut également survenir et des formes de lymphome pulmonaire primitif peuvent compliquer l'évolution de ces atteintes pulmonaires.

Les explorations à envisager dépendent des symptômes, elles doivent comporter un cliché de thorax et des épreuves fonctionnelles respiratoires, avec diffusion du monoxyde de carbone, éventuellement une tomodensitométrie thoracique en coupes fines, un lavage broncho-alvéolaire et des biopsies bronchiques. Une biopsie pulmonaire chirurgicale peut parfois être nécessaire, notamment en cas de suspicion de lymphome.

Manifestations rénales

Leur fréquence est variable au cours du SGS évaluée de 5 p. 100 (manifestations clinicobiologiques) à 25 p. 100 (infiltration rénale histologique). L'atteinte rénale parenchymateuse correspond dans la majorité des cas à une infiltration lymphoplasmocytaire de l'interstitium aboutissant à la fibrose et à une tubulopathie.

Il s'agit le plus souvent d'une atteinte tubulaire distale se traduisant par une acidose tubulaire. Dans la plupart des cas, cette atteinte est silencieuse. Sinon, elle se traduit par une acidose hyperchlorémique avec hypokaliémie, dont la manifestation clinique la plus habituelle est une faiblesse musculaire sévère.

On peut également observer une insuffisance rénale modérée. L'un des risques de ce type d'atteinte est la formation de lithiase urinaire pouvant aller jusqu'à une néphrocalcinose et une insuffisance rénale.

Il existe également, de manière moins fréquente, des atteintes glomérulaires, compliquant le plus souvent une cryoglobulinémie (glomérulonéphrite membranoproliférative).

Manifestations neurologiques [1]

Les complications neurologiques du SGS primitif sont observées dans environ 20 p. 100 des cas. L'atteinte du système nerveux périphérique, plus fréquente et mieux connue que l'atteinte neurologique centrale, est observée dans 10 à 35 p. 100 des cas et est habituellement peu sévère, parfois révélée par un électromyogramme (EMG) systématique. Son évolution est lente et progressive. Par ordre de fréquence décroissant, il s'agit de polyneuropathies sensitivomotrices, de polyneuropathies sensitives distales, de neuronopathies sensitives, de neuropathies autonomes et d'une atteinte des nerfs crâniens (le nerf trijumeau surtout).

Les complications neurologiques centrales sont très variables. Elles réalisent le plus souvent un tableau d'atteinte encéphalique et/ou médullaire focale ou multifocale. La survenue d'une myélite transverse doit faire rechercher des arguments pour une neuromyélite optique de Devic, notamment des anticorps anti-NMO, car il peut s'agir dans ce cas d'une association de maladies auto-immunes.

Plus rarement, il s'agit d'une atteinte encéphalique diffuse : méningo-encéphalite aseptique aiguë ou détérioration intellectuelle parfois marquée. Les troubles cognitifs sont fréquents, mais il est difficile d'en déterminer l'origine : atteinte encéphalique diffuse ou conséquence psychologique d'une maladie chronique ?

La réponse au traitement par corticoïdes ou par immunosuppresseurs est imprévisible, quel que soit le type de complication neurologique, allant d'une inefficacité totale à une amélioration spectaculaire des troubles.

Manifestations hématologiques [2]

Le risque relatif de développer un lymphome au cours du SGS primitif est estimé à 44 p. 100. Il s'agit le plus souvent d'une forme extraganglionnaire touchant les glandes salivaires, l'estomac, les poumons, l'orbite, la thyroïde. La plupart des lymphomes chez les patients atteints de SGS sont de phénotype B, de faible ou moyenne malignité.

Les facteurs prédictifs indépendants de survenue d'un lymphome au cours du SGS primitif sont la présence d'une parotidomégalie, d'un purpura vasculaire palpable, d'une cryoglobulinémie avec contingent monoclonal (type I ou II) et d'une hypocomplémentémie C4.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES [4]

• *Hémogramme* :
— leucopénie ;
— lymphopénie ;
— parfois neutropénie.
• *Syndrome inflammatoire* : l'accélération de la vitesse de sédimentation est très souvent liée à l'hypergammaglobulinémie polyclonale.
• *Élévation des enzymes musculaires* au cours des syndromes myogènes très inconstante.
• *Immunologie* :
— facteurs antinucléaires > 1/80 ;
— auto-anticorps spécifiques : anti-SS-A (Ro) : deux tiers des patients, anti-SS-B (La) : un tiers des patients ;
— facteur rhumatoïde ;
— hypergammaglobulinémie polyclonale ;
— chaînes légères libres ;
— cryoglobulinémie mixte de type II le plus souvent ;
— baisse de la fraction C4 du complément (en rapport avec une cryoglobulinémie) ;
— anticorps antitissus, antithyroïdiens le plus souvent.

CRITÈRES DE DÉFINITION [6]

Les critères de diagnostic du SGS sont proposés par le groupe de consensus américano-européen (AECG) du SGS. Le diagnostic de SGS primitif est certain si 4 critères sur 6 ou 3 des 4 items objectifs (III à VI) sont présents ; le critère V ou VI doit être positif.

SYMPTÔMES OCULAIRES (CRITÈRE I)

Définition : une réponse positive à au moins l'une des trois questions suivantes :
— avez-vous une sécheresse oculaire quotidienne, permanente, gênante depuis 3 mois ?
— avez-vous une sensation récurrente de sable ou de poussière dans les yeux ?
— utilisez-vous des larmes artificielles (ou l'équivalent) plus de 3 fois par jour ?

SYMPTÔMES BUCCAUX (CRITÈRE II)

Définition : une réponse positive à au moins l'une des trois questions suivantes :
— avez-vous quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
— à l'âge adulte, avez-vous eu une augmentation de volume des glandes salivaires persistante ou récidivante ?
— buvez-vous fréquemment des liquides afin d'avaler des aliments solides ?

SIGNES OCULAIRES (CRITÈRE III)

Définition : atteinte oculaire confirmée par la positivité de l'un de ces deux tests suivants :
— test de Schirmer $\leq$ 5 mm en 5 minutes ;
— score au test au rose Bengale ou vert de Lissamine $\geq$ 4, classification de Van Bijsterveld.

ATTEINTE DES GLANDES SALIVAIRES (CRITÈRE IV)

Définition : atteinte des glandes salivaires objectivée par l'anormalité de l'un des trois tests suivants :
— scintigraphie salivaire positive ;
— sialographie parotidienne ;
— débit salivaire non stimulable < 1,5 ml en 15 minutes.

CRITÈRES HISTOLOGIQUES (CRITÈRE V)

Définition : *focus score* 1 ou Chisholm de grade III ou IV sur une biopsie de glandes salivaires accessoires. Un *focus score* est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées. Le *focus score* est défini par le nombre de foci pour 4 mm^2.

AUTO-ANTICORPS (CRITÈRE VI)

Présence de l'un des deux anticorps sériques suivants : anticorps anti-SS-A (Ro) et/ou anti-SS-B (La).

Il existe des critères d'exclusion :
— antécédents de radiothérapie (face et cou) ;
— hépatite C ;

— infection par le VIH ;
— lymphome préexistant ;
— sarcoïdose ;
— réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ;
— utilisation de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie).

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

TRAITEMENT DU SYNDROME SEC

Les traitements proposés au cours du SGS sont principalement à visée symptomatique et orientés vers une amélioration des symptômes de xérostomie et de xérophtalmie.

Les seuls médicaments ayant faits la preuve d'une efficacité sur la production de salive, et dans une moindre mesure sur la production de larmes, sont des médicaments agonistes des récepteurs muscariniques (à action cholinergique).

Il s'agit :

— chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) : 5 mg 4 fois par jour. On peut également prescrire le chlorhydrate de pilocarpine sous forme de préparation magistrale en gélules.

— Cévimuline : plus spécifique du récepteur M_3 salivaire. Non commercialisé en Europe.

Les larmes artificielles ou gels lacrymaux peuvent être utilisés sans restriction. Il est préférable d'utiliser des larmes sans conservateur qui limitent les risques d'allergie. Les préparations les plus efficaces sont les gels lacrymaux à base de carbomère ou d'acide hyaluronique.

La ciclosporine en collyre (0,05 p. 100) semble intéressante dans le traitement de certaines kératoconjonctivites sèches sévères.

Enfin, il faut insister sur l'importance d'une bonne hygiène buccale qui permet de retarder l'apparition des complications gingivales et dentaires.

TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS DOULOUREUSES ARTHROMYALGIQUES

- Antalgiques simples (pas d'effet asséchant).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens en cure courte.
- Corticoïdes à faible dose (5 à 10 mg/j) et en cure courte.

• Benzodiazépines et antidépresseurs tricycliques en traitement des douleurs chroniques : clonazépam et amitriptyline à faibles doses en raison de leur rôle dans l'aggravation du syndrome sec.

TRAITEMENTS DE FOND

• Hydroxychloroquine (Plaquenil®), indiqué au cours de :
— polyarthrite ou polyarthralgies invalidantes ;
— purpura vasculaire hypergammaglobulinémique.

• Méthotrexate : indiqué en cas de polyarthrite vraie et après échec de l'hydroxychloroquine, 0,3 mg/kg/sem.

• Rituximab : indications limitées à la vascularite cryoglobulinémique.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. De Sèze J, Delalande S, Vermersch P. Neurological manifestations in Sjögren syndrome. Rev Méd Interne, 2005, *8* : 624-636.
2. Le Guern V, Mouthon L. Sjögren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma : from pathophysiology to treatment. Presse Méd, 2011, *40* : 1113-1119.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. Br Med J, 2012, *344* : e3821.
4. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J et al. Primary Sjögren syndrome in Spain : clinical and immunologic expression in 1 010 patients. Medicine, 2008, *87* : 210-209.
5. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. BMC Med, 2013, *11* : 93.
6. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis, 2002, *61* : 554-558.

Chapitre 28

Sclérodermie systémique

Guillaume Bussone, Alice Bérezné
et Luc Mouthon

DÉFINITION

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux, caractérisée par la survenue de phénomènes de fibrose et d'oblitération vasculaire [1, 5].

CLASSIFICATION

SCLÉRODERMIES SYSTÉMIQUES

Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés pour la ScS. Actuellement, les critères de l'American College of Rheumatology restent les critères de référence (Tableau 28-I). Ces critères sont très spécifiques.

En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue :

— les *ScS cutanées diffuses*, représentant environ 40 p. 100 des patients et caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et/ou des genoux et pouvant intéresser le tronc ;

— les *ScS cutanées limitées*, au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités, mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux [2].

LeRoy et Medsger ont plus récemment proposé des critères pour les formes débutantes de ScS, permettant de faire la distinction entre ScS cutanées limitées et ScS limitées (Tableau 28-II). Les ScS limitées

Tableau 28-I **Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American College of Rheumatology [4].**

Critère majeur
Sclérodermie cutanée proximale(1)
Critères mineurs
Sclérodactylie
Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale
Fibrose pulmonaire des bases
Le diagnostic de sclérodermie systémique peut être porté si le patient a un critère majeur ou deux critères mineurs

(1) Sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes.

Tableau 28-II **Critères de classification des formes débutantes de sclérodermie systémique [3].**

Sclérodermie systémique limitée
Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent
Plus :
– soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires)
– soit la présence d'anticorps spécifiques de la ScS (anticentromère, antitopo-isomérase 1, antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrilline ou anti-ARN polymérase I ou III) à un titre ≥ 1/100
Sclérodermie systémique cutanée limitée
En plus des critères précédents, les malades ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses)

pourraient constituer des formes très précoces de la maladie. Cependant, certains patients répondant aux critères de LeRoy et Medsger ne développeront jamais de lésions cutanées de sclérose, même après plusieurs années d'évolution, répondant alors aux critères de ScS *sine scleroderma*. Ces patients ne sont cependant pas indemnes de risque d'ulcération digitale ou de complications cardiopulmonaires.

Une catégorie de patients était identifiée par l'association de calcinose, de phénomène de Raynaud, d'hypopéristaltisme de l'œsophage, de sclérodactylie et de télangiectasies comme constituant une forme modérée de la maladie (syndrome CREST). Cependant, aucun de ces symptômes n'est spécifique du syndrome CREST et tous sont égale-

ment rencontrés dans les ScS cutanées diffuses. De ce fait, l'intérêt d'individualiser ce sous-groupe de patients est très limité et l'on parle plutôt aujourd'hui de ScS cutanée limitée.

SCLÉRODERMIES LOCALISÉES

On distingue :

— les formes circonscrites purement cutanées, à type de *sclérodermie en plaques* ou morphées et de *sclérodermie en bande* ;

— les *sclérodermies régionales monoméliques* ou *diméliques*.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme) entre 45 et 64 ans et débute rarement avant l'âge de 20 ans. Sa prévalence exacte reste encore mal connue avec une disparité importante entre les régions et les pays. La prévalence de 158 cas par million d'habitants trouvée dans le département de la Seine-Saint-Denis fait estimer le nombre de patients adultes atteints de ScS, en France, entre 6 000 et 8 000.

Des facteurs environnementaux peuvent intervenir dans le déclenchement de la ScS, notamment l'exposition à la silice et aux solvants organiques. Le rôle favorisant/déclenchant des implants mammaires en silicone a été discuté, mais aucun lien de causalité n'a été démontré.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les lésions initiales semblent siéger au niveau de l'endothélium. Elles entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire, conduisant à un infiltrat périvasculaire fait de cellules inflammatoires. Des dysfonctionnements des fibroblastes, des cellules endothéliales (CE) et des lymphocytes ont été identifiés au cours de la ScS, mais les facteurs à l'origine de ces anomalies cellulaires ne sont pas connus. Le dysfonctionnement des fibroblastes se caractérise par une activation incontrôlée de la voie du *transforming growth factor* (TGF) β et par une synthèse inadaptée de *connective tissue growth factor* (CTGF), de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres, favorisant leur prolifération excessive et la synthèse de matrice extracellulaire en excès.

Le stress oxydatif semble jouer un rôle majeur dans la progression de la ScS. On observe par ailleurs une dérégulation du tonus vasculaire. Les cellules endothéliales synthétisent en excès de l'endothéline 1, un puissant vasoconstricteur, elles produisent de grandes quantités de NO synthétase inductible et subissent une apoptose précoce. De plus, elles ne synthétisent pas assez de prostacycline, un puissant vasodilatateur.

De nombreuses perturbations de l'immunité humorale ont été rapportées dans la ScS. Ainsi des anticorps antinucléaires sont-ils retrouvés dans le sérum de 90 p. 100 des patients sclérodermiques. Certains auto-anticorps sont très spécifiques de la ScS et mutuellement exclusifs :

— anticorps anticentromère associés aux formes cutanées limitées ;

— anticorps anti-Scl-70 (antitopo-isomérase 1) associés aux formes cutanées diffuses ;

— anticorps anti-ARN polymérase III associés aux formes cutanées diffuses avec atteinte rénale.

Ces anticorps antinucléaires n'ont pas de rôle pathogène démontré mais leur détection constitue une aide au diagnostic précoce et à la définition du pronostic de la ScS. D'autres auto-anticorps, qui reconnaissent les cellules endothéliales, les fibroblastes et/ou les cellules musculaires lisses vasculaires, pourraient avoir un rôle pathogène.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Le phénomène de Raynaud est un phénomène vasospastique des extrémités déclenché par le froid ou les émotions. *Trois phases* se succèdent habituellement : une pâleur syncopale avec anesthésie limitée à quelques doigts, puis une phase de cyanose avec paresthésies et enfin une phase érythémateuse tardive, douloureuse.

Le phénomène de Raynaud est retrouvé chez 95 p. 100 des patients atteints de ScS. Il peut précéder de plusieurs années la survenue des autres signes de ScS. Par rapport au phénomène de Raynaud primaire, le phénomène de Raynaud associé à la ScS est plus fréquent chez les hommes et se caractérise par un début plus tardif (après 30 ans), une atteinte des pouces, une sévérité plus importante avec ischémies, ulcérations, voire gangrènes digitales, une détection d'anticorps antinucléaires et des anomalies capillaroscopiques (mégacapillaires et/ou plages avasculaires).

ATTEINTE CUTANÉE

L'atteinte de la peau est bilatérale et symétrique. L'*épaississement* et la *fibrose* cutanée débutent en distalité au niveau des doigts des mains et des pieds. Les doigts peuvent avoir un aspect boudiné dans les formes cutanées limitées débutantes alors que les formes diffuses débutent parfois sous la forme d'un stade œdémateux d'installation aiguë. La peau est épaissie, tendue, dure et infiltrée, mais elle peut devenir plus fine et atrophique après plusieurs années d'évolution. Les doigts peuvent progressivement se rétracter en flexion, de manière irréductible. En cas d'atteinte du visage, la limitation de l'ouverture buccale constitue une gêne pour l'alimentation et les soins dentaires. L'extension cutanée s'évalue habituellement par la mesure du score de Rodnan modifié.

Des télangiectasies s'observent indifféremment dans les formes diffuses ou limitées de ScS et sont détectées de façon prédominante au niveau du visage et des muqueuses. D'autres manifestations cutanées sont fréquemment rencontrées, telles que des troubles de la pigmentation (hypo- ou hyperpigmentation), des zones de dépilation et une hypertrophie de la cuticule des ongles. Enfin, quelquefois, les lésions cutanées sont à l'origine d'un prurit invalidant.

ULCÈRES DIGITAUX

Les ulcères digitaux surviennent chez environ un patient sclérodermique sur deux, quel que soit le type de ScS. On distingue les ulcères digitaux d'*origine vasculaire*, de localisation plutôt pulpaire, des ulcères digitaux d'*origine traumatique*, situés préférentiellement au niveau de la face d'extension des doigts et/ou en regard des lésions de calcinose. Le phénomène de Raynaud sévère avec ischémie digitale et ulcérations augmente le risque de surinfection locale qui peut se compliquer de gangrène.

CALCINOSE

Les lésions de calcinose siègent en règle générale au niveau sous-cutané. Elles sont formées de cristaux d'hydroxyapatite et sont retrouvées chez environ 20 à 30 p. 100 des malades. Elles prédominent au niveau des zones exposées à des microtraumatismes telles les doigts, les avant-bras et les coudes. Le principal risque est l'extériorisation et le passage à la chronicité de la plaie. Les lésions de calcinose sévère peuvent quelquefois se compliquer d'infection à pyogène.

ATTEINTE DIGESTIVE

L'*atteinte digestive* est l'atteinte viscérale la plus fréquente avec la peau, elle est retrouvée dans 75 à 90 p. 100 des cas. Elle peut intéresser l'ensemble du tube digestif.

L'*atteinte œsophagienne* est fréquente, précoce et parfois asymptomatique. Elle consiste en une hypomotilité avec une diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. La symptomatologie est celle d'un reflux gastro-œsophagien (RGO). Chez les patients avec un RGO chronique, la dysphagie traduit le plus souvent l'existence d'une complication à type d'œsophagite érosive et, plus rarement, de sténose peptique, d'ulcère de Barrett ou d'endobrachyœsophage pouvant éventuellement se compliquer d'adénocarcinome œsophagien.

Des *troubles de la motilité gastrique* peuvent se voir chez plus de 60 p. 100 des patients. Des hémorragies digestives peuvent compliquer des ectasies vasculaires et un estomac pastèque peut être responsable de saignements.

L'*atteinte de l'intestin grêle* est plus rare. Il peut s'agir d'un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique. Un syndrome de malabsorption, souvent dans le contexte d'une pullulation microbienne, peut être observé, le patient présente alors une diarrhée.

L'*atteinte colique* est moins fréquente, responsable d'une constipation opiniâtre. Enfin, une incontinence anale est fréquemment retrouvée si la question est posée.

SIGNES RESPIRATOIRES

La *pneumopathie infiltrante diffuse* (PID) est fréquente et souvent lentement évolutive. Elle survient plus généralement au cours des formes cutanées diffuses de la maladie et en association aux anticorps anti-Scl-70. Son évolution peut se faire vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique. La radiographie thoracique et surtout la tomodensitométrie thoracique en coupes fines millimétriques recherchent des lésions de fibrose, des dilatations des bronches par traction et des lésions en verre dépoli. Les épreuves fonctionnelles respiratoires observent habituellement une diminution de la capacité vitale forcée et de la diffusion du monoxyde de carbone. Le test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation artérielle en oxygène et estimation de la dyspnée évalue le retentissement de la PID.

L'*hypertension artérielle pulmonaire* (HTAP), dépistée à l'aide d'une échocardiographie transthoracique, doit être confirmée par la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. On considère qu'il y a HTAP lorsque la pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne est supérieure à 25 mmHg au repos avec une PAP d'occlusion correspon-

dant à la pression capillaire pulmonaire, inférieure à 15 mmHg. La prévalence de l'HTAP au cours de la ScS a été évaluée à 7,85 p. 100 sur la base d'un dépistage échographique de près de 600 patients avec confirmation par un cathétérisme cardiaque droit. Le dépistage de l'HTAP doit être annuel chez tout patient sclérodermique, par la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique, avec estimation de la PAP systolique, au mieux par la mesure de la vitesse de fuite tricuspidienne. L'incidence de l'HTAP au cours de la ScS est de l'ordre de 0,6 pour 100 patients par année.

SIGNES OSTÉO-ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES

Des *arthralgies* sont régulièrement rencontrées au cours de la ScS. Les arthrites sont rares. Des déformations des mains, conséquences de subluxations articulaires, de rétractions tendineuses et de lésions de sclérose cutanée ne sont pas rares. Les *myalgies* sont fréquentes, tandis que les myopathies inflammatoires, plus rares, sont rencontrées dans 5 p. 100 des cas.

CRISE RÉNALE

La *crise rénale sclérodermique* (CRS) est définie par la survenue au cours de la ScS d'une hypertension artérielle (HTA) sévère et/ou d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique. Elle survient chez 2 à 5 p. 100 des patients sclérodermiques, en règle au cours des formes diffuses évoluant depuis moins de 4 ans. Les facteurs prédictifs de la survenue d'une CRS sont détaillés dans le tableau 28-III. Les mani-

Tableau 28-III **Facteurs prédictifs de la survenue d'une crise rénale sclérodermique.**

Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 4 ans
Événement cardiaque récent – péricardite – insuffisance ventriculaire gauche
Anémie de survenue récente
Anticorps anti-ARN polymérase III
Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents
Traitement par ciclosporine dans les trois mois précédents

festations cliniques sont avant tout celles de l'hypertension artérielle maligne. Dans 43 p. 100 des cas, la CRS s'accompagne d'une micro-angiopathie thrombotique. L'atteinte rénale est d'origine vasculaire.

ATTEINTE CARDIAQUE

L'atteinte cardiaque est rarement symptomatique mais les trois tuniques peuvent être touchées. La cardiomyopathie est la conséquence de la micro-angiopathie ischémique. Si les péricardites ne sont pas rares, la survenue d'une tamponnade reste exceptionnelle.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La ScS est responsable d'une réduction significative de la survie, en particulier dans les formes diffuses au cours desquelles les atteintes viscérales sont plus fréquentes. La PID et l'HTAP constituent actuellement les deux premières causes de décès au cours de la ScS.

La survie globale des patients atteints de ScS est de l'ordre de 75 à 80 p. 100 à 5 ans et 55 à 60 p. 100 à 10 ans. La survie est liée à l'extension de l'atteinte cutanée et à la gravité des atteintes viscérales. Ainsi la survie à 10 ans est-elle proche de 90 p. 100 dans les formes cutanées limitées et entre 60 et 65 p. 100 dans les formes diffuses. De même, la survie à 5 ans est supérieure à 90 p. 100 en l'absence de PID et de l'ordre de 70 p. 100 en cas de PID.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Des états sclérodermiformes peuvent s'observer au cours de la réaction du greffon contre l'hôte chez les patients ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, de la fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman), du sclérœdème de Buschke ou du syndrome POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes*).

La fibrose néphrogénique systémique se caractérise par l'apparition d'un aspect scléreux de la peau chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique évoluée préalable et éventuellement dialysés. Le gadolinium injecté à l'occasion d'une IRM a été incriminé comme pouvant être un facteur déclenchant de cette affection.

TRAITEMENT

TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

La *prednisone* est utilisée à des doses inférieures ou égales à 10 mg/j dans le traitement des manifestations articulaires inflammatoires en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une dose de 15 mg/j de prednisone peut être prescrite dans les formes œdémateuses, les myopathies inflammatoires, les PID sévères et les péricardites mal tolérées. Les corticoïdes prescrits à une dose supérieure à 15 mg/j augmentent le risque de survenue d'une crise rénale.

Le *cyclophosphamide* est proposé chez les patients ayant une ScS et une PID évolutive. Les patients ayant une atteinte polyarticulaire inflammatoire ou une myopathie inflammatoire peuvent être traités par *méthotrexate*. L'intensification thérapeutique avec chimiothérapie et autogreffe de cellules souches périphériques est en cours d'évaluation dans les formes sévères de ScS. La ciclosporine A augmente le risque de survenue d'une crise rénale et doit être proscrite.

ULCÈRES DIGITAUX

Il est important d'éduquer les patients de façon à diminuer l'exposition au froid, d'obtenir un sevrage tabagique et de limiter l'utilisation des médicaments vasoconstricteurs. Les inhibiteurs calciques constituent la base du traitement antispastique. Les anti-agrégants plaquettaires sont parfois prescrits mais leur efficacité n'est pas démontrée. Le bosentan (inhibiteur non sélectif des récepteurs A et B de l'endothéline 1) a permis de diminuer la survenue de nouveaux ulcères digitaux. Les prostacyclines peuvent être utilisées dans les formes plus sévères, notamment avec des ulcères digitaux persistants, principalement par voie parentérale en traitement discontinu. Cela peut également être proposé dans le traitement des ischémies digitales aiguës. Des études randomisées sont en cours pour démontrer l'efficacité du sildénafil sur le traitement curatif des ulcères digitaux.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

En cas d'HTAP, outre le *traitement anticoagulant* et l'*oxygénothérapie* continue, un traitement vasodilatateur doit être ajouté.

Les *traitements vasodilatateurs* spécifiques sont prescrits chez les patients ayant une dyspnée de classe II, III ou IV de la NYHA. Le bosentan a une AMM dans l'HTAP associée à la ScS de classes II et III de la NYHA. L'ambrisentan, inhibiteur spécifique des récepteurs de type A de l'endothéline 1, est également utilisé dans cette indication. Le sildénafil, inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, favorise la vasodilatation provoquée par l'oxyde nitrique et a obtenu une AMM dans l'HTAP associée aux connectivites en classes II et III de la NYHA. Le tadalafil, autre inhibiteur de la phosphodiestérase, a également permis une amélioration des résultats du test de marche et est prescrit dans la même indication. Les traitements combinés et administrés dans un contexte d'efficacité insuffisante d'une monothérapie ou d'emblée chez des patients ayant une dyspnée de classe IV sont actuellement en cours d'évaluation.

La prostacycline (époprosténol) a démontré son efficacité en perfusion continue dans le cadre des HTAP associées à la ScS et constitue le traitement de référence chez les patients ayant une dyspnée de classe IV. En revanche, contrairement à ce qui a été observé dans l'HTAP idiopathique, aucune amélioration de la survie n'a été mise en évidence. En cas d'échec du traitement médical, une transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire peut être proposée, en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère.

PNEUMOPATHIE INFILTRANTE DIFFUSE

Les traitements symptomatiques que sont l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire et le traitement d'un RGO sont importants dans la prise en charge des PID de la ScS.

Plusieurs études rétrospectives ont mis en évidence un effet bénéfique du *cyclophosphamide* administré par voie orale ou intraveineuse dans le traitement des PID de la ScS, éventuellement en association à la corticothérapie.

Cependant, deux essais thérapeutiques randomisés n'ont mis en évidence qu'un effet bénéfique minime du cyclophosphamide comparativement à un placebo, mais ces essais n'incluaient pas de patients sélectionnés sur la base d'une progression récente de la PID. Actuellement, une étude évalue l'intérêt du cyclophosphamide chez les patients qui s'aggravent.

Quelques études, le plus souvent sur un petit nombre de patients, ont rapporté un intérêt du mycophénolate mofétil et du rituximab dans la PID de la ScS. Chez les patients dont la PID progresse sous cyclophosphamide, une transplantation pulmonaire peut être proposée en l'absence d'autre atteinte viscérale et de maladie ulcéreuse digitale sévère.

CRISE RÉNALE SCLÉRODERMIQUE

Les patients présentant une ScS cutanée diffuse doivent effectuer une autosurveillance régulière de leur pression artérielle, particulièrement dans les premières années d'évolution de leur maladie, afin de détecter rapidement la survenue d'une CRS et ainsi améliorer son pronostic.

En cas de CRS, le *contrôle de la pression artérielle* doit être rapide avec pour objectif d'obtenir une pression artérielle systolique inférieure à 120 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg (Figure 28-1). Seuls les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont démontré une efficacité dans la prise en charge de la CRS. Il faut initialement privilégier le captopril, à demi-vie courte, en augmentant progressivement les doses jusqu'au retour à la normale de la pression artérielle. La posologie maximale doit être atteinte en 48-72 heures et ne doit pas être modifiée en cas de dégradation de la fonction rénale. En cas de contrôle insuffisant de la pression artérielle sous une dose maximale d'IEC, les inhibiteurs calciques par voie parentérale tels que la nicardipine doivent être associés précocement aux IEC. Les échanges plasmatiques et l'iloprost n'ont pas d'efficacité démontrée.

La *dialyse* doit être entreprise précocement en cas de pression artérielle non contrôlée et/ou de dégradation rapide de la fonction rénale sous traitement médical. Dans un tiers des cas, le sevrage de la dialyse est obtenu dans un délai de 18 mois à 2 ans, la fonction rénale résiduelle étant le plus souvent de l'ordre de 30 ml/min. La transplantation rénale peut être envisagée après 2 ans de dialyse

ATTEINTE DIGESTIVE

Les mesures classiques pour tenter de lutter contre le RGO sont nécessaires. Les *inhibiteurs de la pompe à protons*, donnés souvent à forte dose, ont amélioré la qualité de vie des patients et leur tolérance au long cours est satisfaisante. L'association aux prokinétiques est possible. Une gastroparésie peut justifier la prescription d'érythromycine. Des ectasies vasculaires à type de télangiectasies muqueuses, peuvent entraîner une anémie par saignement, quelquefois dans le contexte d'un estomac pastèque. Une photocoagulation par laser, qui devra parfois être répétée, est en général efficace.

Les troubles moteurs du grêle, à l'origine d'un syndrome pseudo-occlusif, peuvent être améliorés par les prokinétiques (octréotide par voie sous-cutanée).

Dans le contexte d'une diarrhée faisant suspecter une pullulation microbienne, un traitement antibiotique empirique peut améliorer les symptômes. Des suppléments alimentaires sont souvent utiles. Une alimentation parentérale peut être nécessaire dans les atteintes sévères

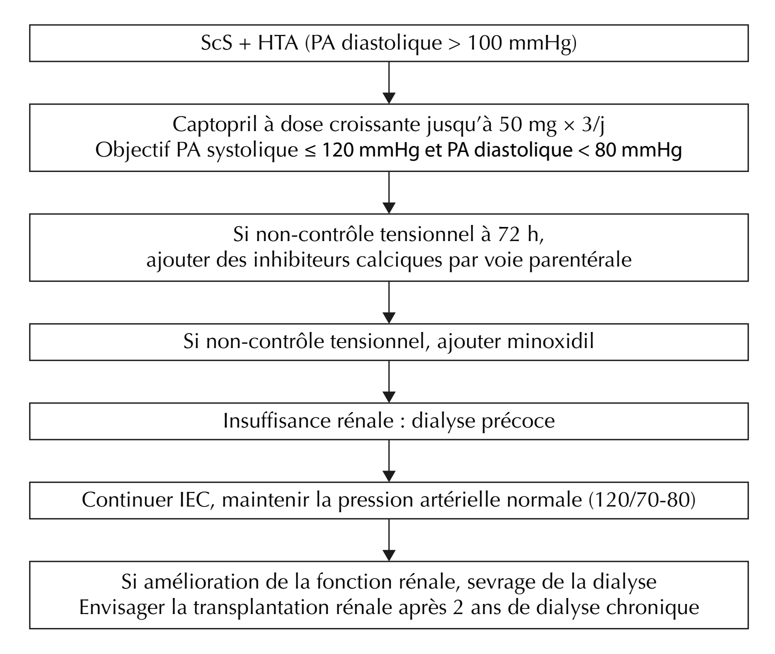


Figure 28-1 **Prise en charge thérapeutique d'une hypertension artérielle au cours d'une sclérodermie systémique.**

du grêle. L'atteinte anorectale peut faire l'objet d'une rééducation périnéale. En cas d'échec, la chirurgie peut être discutée.

CONCLUSION

La ScS est une pathologie rare dont le pronostic vital est déterminé par la survenue d'atteintes viscérales, en particulier les pneumopathies infiltrantes diffuses et l'hypertension artérielle pulmonaire.

La ScS est également responsable de lésions cutanées, tendineuses et articulaires, à l'origine d'un handicap qui peut être important et d'une altération de la qualité de vie des patients.

Aucun traitement de fond n'a jusqu'à présent permis de prolonger significativement la survie dans une étude prospective randomisée. Seuls des essais prospectifs randomisés à large échelle évaluant une

population homogène de malades permettront de déterminer l'efficacité des traitements au cours de cette pathologie.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. BUSSONE G, ALBIERO A, MOUTHON L. Sclérodermie systémique. Encycl Méd Chir (Paris), Angéiologie, 2012, *7* : 1-14 [article 19-0660].
2. LEROY EC, BLACK C, FLEISCHMAJER R et al. Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol, 1988, *15* : 202-205.
3. LEROY EC, MEDSGER TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol, 2001, *28* : 1573-1576.
4. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum, 1980, *23* : 581-590.
5. Sclérodermie systémique : protocole national de diagnostic et de soins. Saint-Denis, Haute Autorité de santé, juillet 2008.

Chapitre 29

Glomérulonéphrite

Alexandre Karras

Les maladies glomérulaires représentent un ensemble de pathologies rénales, d'origine très variable (héréditaires, inflammatoires, auto-immunes, infectieuses, tumorales ou secondaires à des anomalies du métabolisme). Elles résultent de l'altération de la barrière de filtration glomérulaire, faisant suite à la constitution de dépôts (souvent d'origine immunologique) ou à des modifications cellulaires (prolifération, infiltration, dégénérescence) au sein des glomérules.

DÉFINITIONS ET PRÉSENTATION CLINIQUE

Les maladies glomérulaires peuvent se révéler avec divers tableaux clinicobiologiques (Tableau 29-I).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

• *Évaluer les signes néphrologiques* :

— quantification de la protéinurie sur les urines des 24 heures ou par mesure du ratio protéinurie/créatininurie sur un échantillon urinaire ;

— étude qualitative de la protéinurie par électrophorèse des protéines urinaires et estimation de son retentissement par dosage de l'albuminémie ;

Tableau 29-I **Signes cliniques et biologiques de glomérulonéphrites.**

Syndrome	Signes	Particularités
Syndrome néphrotique	Protéinurie > 3 g/24 h Albuminémie < 30 g/l Protéinémie < 60 g/l	Œdèmes ++ Présence d'hématurie, insuffisance rénale ou HTA si syndrome néphrotique impur
Syndrome néphritique aigu	Apparition brutale d'œdèmes, oligurie, HTA, hématurie macroscopique, protéinurie, insuffisance rénale aiguë	Dans les semaines suivant un épisode infectieux
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)	Insuffisance rénale d'installation rapide Hématurie microscopique, protéinurie souvent de faible débit	Signes extrarénaux de vascularite (cutanés, pulmonaires, ORL)
Syndrome d'hématurie récidivante	Hématurie macroscopique transitoire, hématurie microscopique permanente HTA, protéinurie et insuffisance rénale	Hématurie souvent contemporaine d'un épisode infectieux ORL
Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Association de protéinurie, hématurie microscopique, HTA, insuffisance rénale chronique	Souvent de découverte tardive, lorsque les lésions sont avancées

— évaluation de la fonction rénale par dosage de la créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par une formule de type MDRD et comparaison avec les antériorités ;

— quantification de l'hématurie microscopique par un examen cytobactériologique des urines (ECBU) et une recherche de cylindres hématiques ou d'hématies déformées, témoignant de l'origine rénale.

• *Rechercher les signes extranéphrologiques* :

— signes généraux (altération de l'état général) ;

— signes cutanés (purpura, livedo) ;
— signes articulaires ;
— signes musculaires ;
— signes pulmonaires (hémoptysie, dyspnée) ;
— signes ORL (rhinite, sinusite, surdité précoce) ;
— signes neurologiques ;
— signes digestifs.

• *Initier un bilan étiologique selon le contexte* :

— tests d'auto-immunité : FAN, anti-ADN, dosage du complément (C3, C4, CH50), facteur rhumatoïde, cryoglobuline, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), anticorps anti-MBG (membrane basale glomérulaire), anticorps anti-PLA2R ;

— recherche de gammapathie monoclonale : électrophorèse des protéines (EPP), immunofixation, recherche de chaînes légères urinaires (Bence-Jones), dosage des chaînes légères libres plasmatiques ;

— bilan infectieux (sérologies VHB, VHC, VIH, hémocultures, antistreptolysine [ASLO]), recherche d'autres complications microvasculaires d'un diabète sucré (fond d'œil [FO]), biopsies d'autres organes (biopsie des glandes salivaires accessoires [BGSA]) ;

• *Discuter la réalisation d'une ponction-biopsie rénale*, après avoir vérifié l'intégrité anatomique des deux reins (imagerie rénale), le bon contrôle tensionnel, l'hémostase primaire et les tests de coagulation du patient (Tableau 29-II).

Tableau 29-II **Indications et contre-indications d'une ponction-biopsie rénale.**

Indications	Contre-indications
Tout syndrome néphrotique de l'adulte en dehors des néphropathies diabétiques typiques et de l'amylose confirmée sur un autre organe Syndromes néphrotiques impurs de l'enfant Tout syndrome glomérulaire aigu ou glomérulaire, lorsqu'il est dépisté à un stade non terminal Maladies systémiques avec atteinte rénale	HTA non contrôlée Troubles de l'hémostase primaire (thrombopénie, anti-agrégant, allongement du temps de saignement)(1) Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant(1) Rein fonctionnel unique(1) Obésité morbide(1) Reins atrophiques ou malformation rénale Tumeur rénale Multi- ou polykystose rénale Pyélonéphrite aiguë

(1) Indications potentielles à une biopsie par voie transjugulaire.

PRINCIPAUX CADRES NOSOLOGIQUES

SYNDROME NÉPHROTIQUE

Principales complications

Ce sont :
— la *surcharge hydrosodée* : œdèmes déclives, pouvant aller jusqu'à l'anasarque ;
— les *complications thrombo-emboliques* veineuses ou artérielles : phlébite, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral (AVC) ;
— la *dyslipidémie* sévère, quasi constante ;
— les *infections bactériennes*, favorisées par l'hypogammaglobulinémie et les traitements immunosuppresseurs ;
— la *dénutrition*, les *troubles de la croissance* de l'enfant et la *sarcopénie* (dans les SN chroniques) ;
— l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique peut compliquer toutes les causes de syndrome néphrotique sauf la néphropathie à lésions glomérulaires minimes.

Principales causes

• *Néphropathie à lésions glomérulaires minimes* (NLGM) et *hyalinose segmentaire et focale* (HSF) : ces deux pathologies, souvent regroupées sous le terme de syndrome néphrotique idiopathique, résultent d'une pathologie du podocyte. Elles sont le plus souvent idiopathiques, répondant bien à la corticothérapie dans la majorité des cas. Parmi les formes secondaires, il faut retenir la NLGM associée à la maladie de Hodgkin, la HSF liée au VIH, ou les formes génétiques de HSF secondaires à des mutations de gènes codant des protéines podocytaires (podocine, nephrine).

• *Glomérulonéphrite extramembraneuse* (GEM) : il s'agit d'une pathologie liée à la formation ou au dépôt de complexes immuns le long de la surface externe de la membrane basale glomérulaire. On distingue les formes idiopathiques, associées dans 70 p. 100 des cas à un auto-anticorps (anti-PLA2R), et les formes secondaires : paranéoplasiques, infectieuses (VHB), associées à d'autres pathologies auto-immunes (lupus, sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren…). Elles peuvent justifier un traitement immunosuppresseur (combinaison corticoïdes/cyclophosphamide ou rituximab).

• *Néphropathie diabétique* : dans les formes avancées de la maladie, elle touche le plus souvent des patients mal équilibrés au plan glycémique, hypertendus et aux multiples complications microvasculaires. Sa prise en charge est symptomatique, associant antihypertenseurs et optimisation des paramètres métaboliques.

• *Amylose AA* (dans les pathologies inflammatoires chroniques) ou *amylose AL* (compliquant une pathologie plasmocytaire ou lymphoïde) : le traitement de la cause (éradication d'un foyer infectieux, traitement d'une spondylarthrite ankylosante ou d'une polyarthrite rhumatoïde ou prise en charge d'une hémopathie sous-jacente) est essentiel pour contrôler le processus de formation des dépôts amyloïdes.

SYNDROME NÉPHRITIQUE AIGU

Il prend souvent la forme d'un syndrome œdémateux majeur brutal avec HTA souvent maligne, qui peut se révéler par un OAP. Il existe souvent une hématurie macroscopique, une oligo-anurie avec dégradation rapide de la fonction rénale. Les principales causes sont :

— la *glomérulonéphrite aiguë* (GNA) post-infectieuse, apparaissant quelques semaines après une infection à bactéries pyogènes (angine streptococcique, impetigo, érysipèle, endocardite). Le pronostic est le plus souvent favorable si le foyer infectieux est éradiqué, mais une corticothérapie transitoire peut être indiquée dans les cas sévères ;

— la *glomérulonéphrite membranoproliférative* (GNMP) pouvant être secondaire à une cryoglobulinémie mixte (le plus souvent liée à une infection par le VHC), mais aussi à un foyer infectieux profond, à une hémopathie lymphoïde, à une pathologie auto-immune avec dysrégulation de la cascade du complément, tels un auto-anticorps dirigé contre la C3 convertase (facteur néphritique) ou un déficit constitutionnel en facteur H ou facteur I (régulateurs de la voie alterne).

GLOMÉRULONÉPHRITES RAPIDEMENT PROGRESSIVES

Il s'agit d'un ensemble de maladies en rapport avec une vascularite des capillaires glomérulaires. Elles peuvent détruire le parenchyme rénal en l'espace de quelques semaines et représentent une réelle urgence néphrologique. Le diagnostic est souvent évoqué sur les signes extrarénaux ; il impose la recherche d'une atteinte rénale devant toute vascularite des petits vaisseaux. La biopsie rénale est nécessaire pour poser le diagnostic étiologique, mais sa réalisation ne doit pas retarder la mise en route du traitement spécifique. La lésion

histologique commune de ces pathologies est une nécrose fibrinoïde au sein du flocculus, mais surtout la prolifération épithéliale extracapillaire formant un croissant cellulaire. C'est l'examen en immunofluorescence qui permet de distinguer les principales causes :

— *glomérulonéphrites rapidement progressives* (GNRP) *pauci-immunes* (sans dépôts immuns en immunofluorescence). Il s'agit de vascularites liées aux anticorps ANCA, dans le cadre d'une micropolyangéite, d'une granulomatose avec polyangéite (Wegener), plus rarement d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Elles imposent l'initiation rapide des corticoïdes et immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab) ;

— *GNRP secondaire à une vascularite à anticorps antimembrane glomérulaire* (syndrome de Goodpasture). Le syndrome pneumorénal (insuffisance rénale et hémorragie intra-alvéolaire) est secondaire à un auto-anticorps dirigé contre un épitope commun de la membrane basale glomérulaire (MBG) et de la membrane basale alvéolaire. L'immunofluorescence montre des dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG. Elle nécessite la réalisation urgente d'échanges plasmatiques quotidiens, associés aux stéroïdes et au cyclophosphamide ;

— *GNRP secondaires à des vascularites à complexes immuns* : purpura rhumatoïde, cryoglobulinémies, vascularites lupiques, vascularites post-infectieuses. L'immunofluorescence montre des dépôts d'immunoglobulines et de complément dans les glomérules. Elles justifient une prise en charge spécifique selon la pathologie à l'origine de la GRNP.

SYNDROME D'HÉMATURIE MACROSCOPIQUE RÉCIDIVANTE

La cause la plus fréquente est la néphropathie à IgA (maladie de Berger). Elle résulte du dépôt d'IgA polymériques avec une glycosylation anormale, au sein du mésangium glomérulaire, provoquant une prolifération cellulaire. Il s'agit de la pathologie glomérulaire la plus fréquente. Son mode de découverte le plus classique est la survenue d'une hématurie macroscopique au cours d'une banale infection ORL, mais il existe des formes plus silencieuses, associant hématurie microscopique, HTA, protéinurie de faible débit et constitution progressive d'une insuffisance rénale chronique. Le traitement est symptomatique dans la majorité des cas (antihypertenseurs et antiprotéinuriques de type IEC ou ARA2), mais peut parfois nécessiter une corticothérapie ou une amygdalectomie.

Il existe des formes de néphropathie à IgA associées à d'autres affections, telles les spondylarthropathies, les maladies inflammatoires du tube digestif et l'intolérance au gluten, les hépatopathies chro-

niques, notamment alcoolique. Le purpura rhumatoïde est une vascularite systémique comportant une forme très inflammatoire, voire nécrotique, de néphropathie à IgA.

SYNDROMES DE NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE CHRONIQUE

Les tableaux sont variables selon les patients, associant néanmoins le plus souvent protéinurie de l'ordre de 0,3 à 3 g/24 h, une hématurie microscopique (inconstante), une HTA quasi constante dans les stades avancés de la maladie et une insuffisance rénale chronique. Les causes sont multiples :

— pathologies héréditaires (syndrome d'Alport, drépanocytose, maladie de Fabry) ;

— pathologies immunologiques (lupus, syndrome de Randall) ;

— pathologies dégénératives (néphropathies vasculaires) ;

— pathologies iatrogènes (mésangiolyse post-radiothérapie ou chimiothérapie, toxicité des anti-angiogéniques).

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

PRISE EN CHARGE ÉTIOLOGIQUE

Selon le type de glomérulopathie, le traitement spécifique comporte des corticoïdes, des immunosuppresseurs (maladies auto-immunes), des chimiothérapies (pathologies paranéoplasiques ou glomérulonéphrites liées à des dépôts d'immunoglobuline monoclonale) ou des traitements anti-infectieux (cryoglobulinémies VHC et GNA post-infectieuses).

PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE

Toute maladie glomérulaire, notamment dans les formes d'évolution chronique, nécessite une prise en charge des symptômes et un traitement néphroprotecteur, visant à ralentir la progression de la néphropathie.

• *Traitement des œdèmes* : restriction sodée (et hydrique en cas d'hyponatrémie), diurétiques de l'anse (doses adaptées à la fonction rénale, parfois associés à d'autres classes de diurétiques) et contentions.

• *Traitement des conséquences du syndrome néphrotique* : anticoagulants si albuminémie inférieure à 20 g/l, hypolipémiants, prophylaxie anti-infectieuse si hypogammaglobulinémie.

• *Prise en charge de l'hypertension artérielle* : les cibles tensionnelles sont moins de 130/80 mmHg, en privilégiant les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2). Elle permet aussi la diminution de la protéinurie, qui constitue un marqueur pronostique majeur dans les pathologies glomérulaires.

• *Optimisation des autres facteurs de risque cardiovasculaires* : équilibre glycémique, dyslipidémie, surpoids et tabagisme.

• *Ajustement du régime alimentaire* : éviter les excès sodés (< 6 g/24 h), éviter la surconsommation en protéines (< 1 g/kg/j) et contrôler les apports en potassium (surtout si insuffisance rénale et utilisation d'IEC ou d'ARA2).

• *Prise en charge des conséquences métaboliques de l'IRC* dans les stades avancés de la néphropathie (hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperphosphorémie, hyperparathyroïdie, anémie par carence en production d'érythropoïétine).

Chapitre 30

Myopathies auto-immunes

Yves Allenbach et Olivier Benveniste

À ce jour, plus d'une centaine de causes ont été identifiées au cours des myopathies. On distingue deux grands groupes : les *myopathies génétiques* et les *myopathies acquises* (Figure 30-1). Les myopathies acquises peuvent être secondaires à un agent identifiable ou non, on parle alors de *myopathies acquises idiopathiques*.

Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés concernant la compréhension de la physiopathologie des myopathies acquises idiopathiques. L'identification d'auto-anticorps spécifiques a notamment permis de mettre en évidence des mécanismes auto-immuns, conduisant à renommer ce groupe en *myopathies auto-immunes* (MAI).

Dans le groupe des myopathies auto-immunes, on distingue les *myopathies inflammatoires* (myosites) caractérisées par la présence

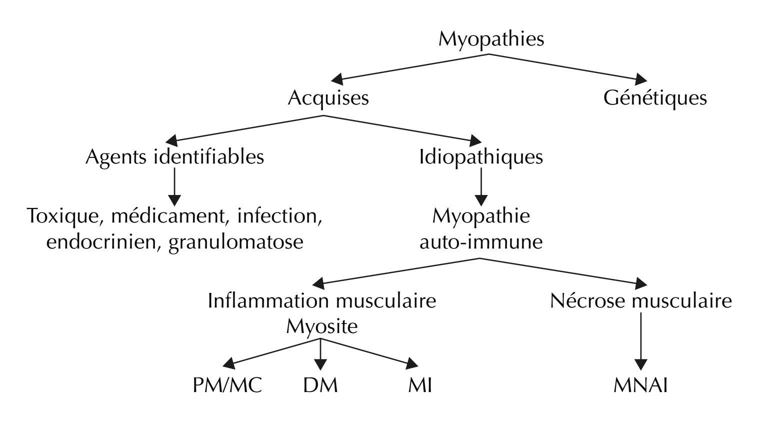


Figure 30-1 **Classification des myopathies.**

d'inflammation sur la biopsie musculaire et les *myopathies nécrosantes auto-immunes* (MNAI) définies par la présence de phénomène de nécrose et de régénération musculaire.

Les myosites regroupent trois entités distinctes : la *polymyosite* (PM), qui est en fait le plus souvent une *myosite de chevauchement* (MC), la *dermatomyosite* (DM), et la *myosite à inclusions* (MI) (*voir* Figure 30-1). Il faut souligner ici que le terme de MC remplace maintenant de plus en plus celui de PM, depuis que ces dernières sont presque toujours associées à des auto-anticorps et que la PM fait référence, pour certains, à une MAI sans auto-anticorps. Ainsi les MC se présentent-elles le plus souvent sous la forme d'un syndrome des antisynthétases ou sont associées à d'autres connectivites.

Le mode d'installation des quatre principales MAI (PM/MC, DM, MI et MNAI) est très variable, pouvant aller d'un tableau très lentement évolutif sur des années au cours de la MI, à une détresse respiratoire aiguë chez un patient très déficitaire souffrant d'une MC.

Ces entités ont en commun une atteinte musculaire et peuvent se distinguer par leurs atteintes extra-musculaires. Cependant, l'analyse histologique musculaire et la présence d'auto-anticorps spécifiques des MAI (ASM) ont un rôle déterminant dans la classification nosologique. L'identification nosologique précise de la MAI est indispensable car elle conditionne le pronostic et les traitements.

ÉVOQUER UNE MAI

Les MAI sont des maladies rares avec une prévalence estimée à 1-20 pour 100 000. Les PM/MC, DM ou MNAI surviennent le plus souvent avant 50 ans. Après 50 ans, la MI est la première cause de myopathie.

MANIFESTATIONS MUSCULAIRES

Un déficit de la force musculaire est presque toujours observé au cours des MAI. Selon le type de MAI, le mode d'installation du déficit moteur est habituellement aigu ou subaigu (PM/MC, DM, MNAI) ou insidieux et lentement évolutif au cours de la MI. L'atteinte musculaire peut être douloureuse aux cours des MAI, en particulier au cours des PM/MC et des MNAI. L'intensité du déficit moteur est variable, de modérée à sévère. Le déficit touche les quatre membres de façon bilatérale, proximale et symétrique. On note aussi parfois une atteinte axiale. Dans le cas de la MI, le déficit est à la fois proximal et distal,

souvent asymétrique. Certains muscles sont touchés (amyotrophie et faiblesse) préférentiellement comme les fléchisseurs des doigts et les quadriceps. Les atteintes des muscles de la déglutition, des muscles respiratoires ou cardiaques sont des signes de gravité à rechercher systématiquement. L'atteinte cardiaque est rare au cours des MAI, mais elle peut être observée au cours de PM/MC ou MNAI, en particulier en présence d'auto-anticorps antimitochondrie ou anti-SRP respectivement. Il peut s'agir de trouble du rythme, de la conduction ou de dysfonction ventriculaire systolique.

MANIFESTATIONS EXTRAMUSCULAIRES

Les manifestations extramusculaires peuvent précéder les signes musculaires et doivent, à elles seules, faire évoquer le diagnostic de MAI.

Signes dermatologiques

Les atteintes cutanées sont fréquentes au cours des MAI et sont un élément d'orientation important pour le diagnostic nosologique. Les manifestations cutanées concernent presque exclusivement les MC et les DM. Certaines d'entre elles sont caractéristiques, voire pathognomoniques.

C'est au cours de la DM que les manifestations sont les plus riches et spécifiques. Elles précèdent les manifestations musculaires plus d'une fois sur deux. Dans certains cas, l'atteinte musculaire serait même absente, on parle alors de « DM amyopathique », cette entité étant cependant discutée. À l'inverse, il existe d'authentiques DM bien caractérisées sur le plan histologique, sans atteinte dermatologique. L'érythème du visage avec un rash héliotrope et un œdème lilacé des paupières est une manifestation fréquente (60 à 80 p. 100) et très évocatrice du diagnostic.

L'atteinte des mains est elle aussi caractéristique avec un érythème en bande en regard de la tête des métatarses et du lit de l'ongle, voire pathognomonique lorsqu'il existe des papules plates violines (papules de Gottron). Les calcifications sous-cutanées habituellement rencontrées dans la DM de l'enfant sont rares chez l'adulte. À ces lésions érythémateuses peut être associé un phénomène de Raynaud, qui constitue également l'une des manifestations habituelles au cours des MC. Il est l'un des éléments diagnostiques du syndrome des antisynthétases avec les fissures digitales associées à une hyperkératose (mains de mécaniciens). Les lésions dermatologiques spécifiques des connectivites associées aux MC peuvent aussi être observées (lupus et sclérodermies).

Manifestations respiratoires

Tous les types de MAI peuvent s'accompagner d'une atteinte respiratoire. Celle-ci peut être asymptomatique lorsqu'elle est dépistée précocement, mais peut être aussi responsable de détresse respiratoire aiguë engageant le pronostic vital. Aussi convient-il de rechercher systématiquement une atteinte respiratoire car c'est elle qui en fait le pronostic.

Les manifestations respiratoires peuvent être secondaires à de nombreux mécanismes. Une atteinte mécanique de la musculature respiratoire ou pharyngée peut être responsable d'un trouble ventilatoire restrictif ou de pneumopathie d'inhalation.

Des atteintes parenchymateuses spécifiques peuvent être observées au cours de la MC, de la DM et de la MNAI. La prévalence des pneumopathies interstitielles au cours de la MC et de la DM varie de 5 à 64 p. 100 selon les séries et est estimée à 30 p. 100 des cas au cours de la MNAI associée à l'anticorps anti-SRP. L'atteinte parenchymateuse est particulièrement fréquente au cours du syndrome des antisynthétases (70 à 90 p. 100), elle en fait le pronostic. L'atteinte pulmonaire peut précéder ou suivre le diagnostic de MAI. Tous les types d'atteintes ont été décrits : pneumopathie interstitielle non spécifique (le plus souvent) ou commune, pneumopathie organisée cryptogénique, dommage alvéolaire diffus (80 p. 100 de mortalité) ou fibrose pulmonaire idiopathique.

Signes généraux et rhumatologiques

Une fièvre ou un syndrome inflammatoire peuvent être rencontrés principalement au cours du syndrome des antisynthétases. Les arthralgies parfois associées à des synovites sont un signe important du syndrome des antisynthétases. Les synovites sont alors non destructrices. Hormis le syndrome des antisynthétases, les MC peuvent, par définition, être associée à d'autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus érythémateux systémique ou la sclérodermie systémique.

Association aux cancers

L'association à un cancer est principalement rapportée au cours des DM (15 à 20 p. 100). Le cancer est le plus souvent diagnostiqué au moment du diagnostic de la DM (± 2 ans). Ainsi la recherche d'un cancer occulte doit-elle être exhaustive au moment du diagnostic de DM. Des travaux récents montrent que la présence d'anticorps anti-

TIF-1γ au cours de la DM est fortement prédictive de la présence de cancer. Quelques données suggèrent que les MNAI sans auto-anticorps spécifiques seraient associées à une augmentation du risque de cancer.

CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE MAI ET CLASSER LA MAI

CONFIRMER L'ATTEINTE MUSCULAIRE

Examens non invasifs

L'atteinte musculaire est confirmée par l'élévation du taux sérique des enzymes musculaires (créatine kinase [CK], aldolase, alanine aminotransférase [ALAT], lactico-déshydrogénase [LDH]) et par la présence d'un syndrome myogène à l'électromyogramme. Parmi les dosages sériques, celui de la CK est l'examen le plus sensible et le seul utile pour le diagnostic.

Au cours des DM, le taux sérique de CK peut être normal dans 10 p. 100 des cas. Des taux très élevés de CK sont habituellement observés au cours des MNAI. L'IRM musculaire peut montrer des anomalies qui sont mieux détectées en séquence pondérée en T2 avec suppression du signal graisseux (STIR ou *fat sat*). Si l'IRM semble être un examen sensible pour le diagnostic des MAI, on souligne qu'une IRM normale n'écarte pas le diagnostic de MAI et que, à l'inverse, la présence d'hypersignaux musculaires n'est pas synonyme de myopathie.

Biopsie musculaire

La biopsie musculaire est l'examen indispensable au diagnostic. Même si elle ne permet pas, dans certains cas, d'affirmer le diagnostic de MAI (*voir* plus loin, « Diagnostics différentiels »), elle permet le plus souvent d'en porter le diagnostic et d'identifier le cadre nosologique. Elle identifie d'emblée deux formules histologiques inflammatoires ou nécrosantes. Pour être contributive, la biopsie doit être réalisée dans un muscle atteint (déficitaire ou anormal en EMG ou en IRM).

Inflammation musculaire

La présence d'une inflammation musculaire est le premier élément clef du diagnostic. Elle permet en effet d'affirmer la présence d'une

myosite et d'orienter vers le diagnostic d'une PM/MC, d'une DM ou d'une MI. Au cours des MC et MI, l'infiltrat prédomine dans l'endomysium, il est multifocal et diffus. On peut aussi observer l'invasion de fibres musculaires non nécrotiques (fibres tunnellisées) par les cellules inflammatoires. Au cours des DM, l'infiltrat est à prédominance périvasculaire, interfasciculaire ou périfasciculaire. Au cours de de la PM et de la MI, l'infiltrat est principalement constitué de lymphocytes T $CD8^+$ et de macrophages. Il n'y a pas de lymphocyte B dans l'infiltrat musculaire de ces entités, contrairement à la DM où la présence de lymphocytes B et de lymphocytes T $CD4^+$ est typiquement observée.

L'analyse de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) par les fibres musculaires est aussi un élément déterminant pour le diagnostic des myosites. Chez les patients souffrant de PM/MC ou de MI, on observe une expression pathologique diffuse du CMH-I à la surface et au sein des fibres musculaires. L'expression du CMH-I peut aussi s'observer au cours de la DM, mais elle l'est alors de façon moins diffuse avec un renforcement de topographie périfasciculaire. Au cours de MNAI, le CMH-I n'est habituellement pas exprimé de façon diffuse, mais il peut être détecté localement dans certains cas.

Nécrose musculaire

Une myopathie nécrosante est définie par la présence de fibres en nécrose et d'autres, basophiles, en régénération, souvent associées à des anomalies de diamètre des fibres (fibres atrophiques et hypertrophiques). On peut fréquemment noter la présence de macrophages responsables de la détersion des fibres nécrotiques mais, par définition, il n'y a pas ou très peu d'inflammation au cours des MNAI.

Vascularisation et dépôts de complément

Au cours de la DM, on observe souvent des zones d'atrophie ou de nécrose dans la région périfasciculaire, zone de « pénombre » vasculaire. De plus, des dépôts constitués par la fraction C5b9 du complément sont typiquement observés dans les capillaires endomysiaux musculaires.

Inclusions

Une anomalie de la fibre musculaire caractéristique des MI est la présence de vacuoles bordées. Ces vacuoles, optiquement vides, contiennent des inclusions amyloïdes détectables après une coloration au rouge Congo. Ces dépôts sont constitués de diverses protéines mais

principalement de protéines β amyloïdes et τ phosphorylées, détectables en immunohistochimie.

Au sein du groupe des MAI, la présence d'inclusions est spécifique des MI, mais elle peut aussi se voir au cours de certaines myopathies génétiques.

AUTO-ANTICORPS

La biopsie musculaire ne montre pas toujours d'anomalies typiques et, dans ce cas, l'apport des auto-anticorps est déterminant. De nombreux auto-anticorps ont été identifiés et associés à des formes cliniques homogènes de MAI. De fait, les anticorps associés aux MAI ont pris une place capitale dans le diagnostic et la classification nosologique.

À ce jour, plus d'une trentaine de cibles antigéniques nucléaires ou cytoplasmiques ont été identifiées (Tableau 30-I) et retrouvés dans plus de 50 p. 100 des cas de MAI. On oppose aux auto-anticorps spécifiques des myopathies idiopathiques (ASM), observés uniquement au cours des MAI, les auto-anticorps associés aux MAI (AAM), observés également au cours d'autres maladies auto-immunes (lupus ou sclérodermie par exemple). Les ASM sont observés dans 30 à 58 p. 100 des MAI et, s'ils peuvent être associés à d'autres AAM, on ne retrouve en règle générale qu'un seul ASM chez un même patient.

Tous les types de MAI ont été associés à des ASM à ce jour, y compris la MI. Les principaux ASM et AAM sont présentés dans le tableau 30-I avec les formes histologiques et phénotypiques qui leurs sont associés.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

MYOPATHIES ACQUISES NON AUTO-IMMUNES

Comme précisé en introduction, devant un tableau de myopathie d'installation aiguë il convient d'abord d'écarter les causes toxiques (alcool, héroïne) ou médicamenteuses (statines, fibrates, psychotropes), souvent responsables de rhabdomyolyses isolées. L'évolution est rapidement favorable à l'arrêt de l'agent causal.

Une cause infectieuse doit être aussi envisagée, qu'elle soit virale (VIH, HTLV-1, grippe), bactérienne (leptospirose) ou parasitaire (trichinose, toxoplasmose). Il faut aussi ne pas méconnaître une

endocrinopathie (thyroïde ou surrénale) mais, dans ce cas, l'atteinte musculaire est souvent au second plan.

Enfin, il faut citer les atteintes musculaires granulomateuses dans le cadre d'une sarcoïdose ou les myopathies à bâtonnets associées aux gammapathies monoclonales.

MYOPATHIES GÉNÉTIQUES

Si le mode d'installation des MAI est habituellement aigu en quelque mois (hormis la MI qui a un début très progressif), les myopathies d'origine génétique s'accompagnent d'un déficit d'installation lentement progressif (années). Cependant, dans certains cas de MNAI, le mode d'installation est insidieux et peut conduire à tort au diagnostic de dystrophie musculaire. Dans ce cas, l'histologie musculaire est peu contributive et c'est la recherche des ASM qui est alors déterminant. Il faut souligner ici qu'au cours de certaines dystrophies musculaires, en particulier les dysfernilopathies, on peut observer des infiltrats inflammatoires musculaires importants. Dans ce cas, l'installation lente du déficit et l'identification du déficit protéique en dysferline permettront de les distinguer des myosites.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Une fois le diagnostic établi, il convient d'analyser, en premier lieu, la présence ou non de signes de gravité fonctionnelle (patient grabataire) ou vitale (trouble de la déglutition, atteinte respiratoire sévère, atteinte cardiaque). Puis un bilan de dépistage d'une atteinte respiratoire, cardiaque ou néoplasique est entrepris.

TRAITEMENT

Le traitement des MAI n'est pas codifié, faute d'un nombre suffisant d'essais de bonne qualité. En effet, rares sont les études incluant des groupes homogènes de patients et, de plus, il n'existe pas de critère d'évaluation simple, fiable et reproductible.

En l'*absence de signe de gravité*, on recommande usuellement l'utilisation de corticoïdes (prednisone) à la posologie de 1 mg/kg/j, pendant 4 à 6 semaines avec une décroissance progressive. Un traite-

Tableau 30-I **Principaux auto-anticorps au cours des MAI.**

	Nom de l'anticorps	Cible antigénique
ASM	Jo-1	Histidine-t-ARN synthétase
	PL-7	Thréonine-t-ARN synthétase
	PL-12	Alanine-t-ARN synthétase
	OJ	Isoleucine-t-ARN synthétase
	EJ	Glycine-t-ARN synthétase
	KS	Aspargine-t-ARN synthétase
	YRS	Tyrosine-t-ARN synthétase
	ZO	Phénylalanine-t-ARN synthétase
	MI-2	*Complexe nucleosome remodling histone deacetylase*
	TIF-1γ	*Transcriptional interme diary factor 1γ*
	MDA-5	*Melanoma-differentiation associated gene 5*
	SAE	*Small-ubiquitin-like modifier activating enzyme*
	NXP-2	*Nuclear matrix protein NXP-2*
	SRP	*Signal recognition particle*
	HMG CoA-R	3-Hydroxy-3-méthylglutaryl-co-enzyme A réductase
AAM	SS-A (Ro)	SS-A (Ro)
	Ro60	Ro52
	SS-B (La)	SS-B (La)
	Ku	Ku
	U1 RNP	Peptide U1 du complexe RNP
	PM/Scl	Complexe PM/Scl
	Mitochondrie	Mitochondrie

AAM : anticorps associés aux MAI ; ASM : anticorps spécifique des MAI ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; DM : dermatomyosite ; LES : lupus érythémateux systémique ; MC : myosite de chevauchement ; MI : myosite à inclusions ; MNAI : myopathie nécrosante auto-immune ; PNP : pneumopathie ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SAS : syndrome des antisynthétases associant myosite, phénomène de Raynaud, arthralgies et pneumopathie ; ScS : sclérodermie systémique ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.

Fréquence au cours des MAI (p. 100)	Aspect de la fluorescence	Type histologique	Détection de routine	Phénotype associé
15	Cytoplasmique	MC	Oui	SAS
5	Cytoplasmique	MC	Oui	SAS
1	Cytoplasmique	MC	Oui	SAS
< 1	Cytoplasmique	MC	Oui	SAS
< 1	Cytoplasmique	MC	Non	SAS
< 1	Cytoplasmique	MC	Non	SAS
< 1	Cytoplasmique	MC	Non	SAS
< 1	Cytoplasmique	MC	Non	SAS
6	Cytoplasmique	DM	Oui	Risque de cancer faible
6	Nucléaire	DM	Non	Risque de cancer élevé
6-7	Cytoplasmique	DM	Non	Ulcères cutanés, PNP
5	Nucléaire	DM	Non	
4-5	Nucléaire	DM	Non	Forme juvénile de DM
2-6	Cytoplasmique	MNAI	Oui	PNP
2-6	Cytoplasmique	MNAI	Non	
30	Nucléaire	MC/DM/MNAI/MI	Oui	ScS, SGS, LES
11	Nucléaire	MC/DM/MNAI/MI	Oui	ScS, SGS, LES,PR
13	Nucléaire	MC/DM/MNAI/MI	Oui	ScS, SGS, LES, PR
23	Nucléaire	MC/DM/MNAI/MI	Oui	ScS, SGS, LES
15	Nucléaire	MC/MI	Oui	Syndrome de Sharp
9	Nucléaire	MC/DM/MNAI/MI	Oui	ScS, LES
10	Cytoplasmique	MC	Oui	Atteinte cardiaque, CBP

ment d'épargne cortisonique est associé en utilisant du méthotrexate (0,3 mg/kg/sem) en première intention. La durée de cette association doit être prolongée d'au moins 2 ans en raison du risque important de rechute.

En cas de *signe de gravité*, on peut adjoindre des cures mensuelles d'Ig IV (1 g/kg/j pendant 2 jours) et/ou des échanges plasmatiques (en présence d'ASM). En cas d'atteinte respiratoire sévère, un traitement par cure de cyclophosphamide doit être discuté.

En seconde intention, en cas de rechute ou de contre-indication, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et/ou la ciclosporine sont des molécules qui ont fait preuve d'efficacité.

En cas de MAI réfractaire avec ASM, le rituximab permet d'améliorer les patients dans 50 p. 100 des cas.

Dans tous les cas, la rééducation et la kinésithérapie sont des mesures associées déterminantes.

Il faut isoler le cas de la MI pour laquelle aucune molécule thérapeutique ne doit être proposée, en dehors d'essai thérapeutique, dans la mesure où aucun essai clinique n'a fait la preuve d'efficacité.

ÉVOLUTION

La MI n'est pas létale mais finit par être très handicapante par l'aggravation inéluctable et progressive du déficit moteur au cours des années. Après une dizaine d'années d'évolution, les patients ont besoin d'aide pour marcher, puis finissent par être en fauteuil roulant après une quinzaine d'année.

Les autres MAI ont un meilleur pronostic fonctionnel avec, le plus souvent, une bonne récupération de la force musculaire dans l'année suivant le début du traitement. Cependant, dans les cas de MAI très déficitaires, évoluant depuis de nombreuses années sans traitement, on peut assister à une involution musculaire graisseuse responsable de séquelles motrices.

Concernant les atteintes extramusculaires, c'est l'atteinte respiratoire qui fait tout le pronostic, avec un taux de mortalité de 80 p. 100 dans les rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Lorsque l'atteinte pulmonaire est moins sévère, elle peut être stabilisée ou améliorée grâce aux traitements.

Chapitre 31

Manifestations immunologiques des maladies hépatiques

Philippe Sogni

À côté des maladies spécifiquement dysimmunitaires du foie (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante ou formes mixtes), il existe des atteintes hépatiques spécifiques ou non spécifiques associées aux maladies systémiques dysimmunitaires et des manifestations dysimmunitaires liées aux virus des hépatites (cryoglobulinémie associée au virus de l'hépatite C, périartérite noueuse associée au virus B).

HÉPATITES AUTO-IMMUNES

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie rare (incidence annuelle de 20 à 170 par million) qui prédomine chez la femme et qui évolue par poussées de cytolyse. Trois types ont été décrits avec des critères clinicobiologiques particuliers (Tableau 31-I). Le diagnostic positif est parfois difficile (Tableau 31-II). Il repose sur l'association de critères clinicobiologiques, de critères histologiques (atteinte hépatocytaire avec inflammation portale, périportale et lobulaire lympho-plasmocytaire associée à une fibrose de gravité variable) et de la réponse au traitement immunosuppresseur. L'association de maladies auto-immunes est également évocatrice (thyroïdite, anémie hémolytique, maladie cœliaque…).

Deux traitements ont montré un bénéfice sur la clinique, les anomalies biologiques et probablement sur la survie. Il s'agit soit de la prednisolone

Tableau 31-I **Caractérisation des hépatites auto-immunes.**

Caractéristiques	Type 1	Type 2	Type 3
Fréquence chez l'adulte (10 p. 100 inclassables)	80 p. 100	5 p. 100	5 p. 100
Âge habituel de diagnostic	30-45 ans	2-15 ans	15-70 ans
Pourcentage de femmes	70 p. 100	90 p. 100	90 p. 100
Maladies auto-immunes associées	20 p. 100	40 p. 100	?
Anticorps antimuscles lisses positifs	70 p. 100	0 p. 100	35 p. 100
Anticorps antinucléaires positifs	60 p. 100	< 5 p. 100	0 p. 100
Anticorps anti-LKM1 positifs	5 p. 100	100 p. 100	0 p. 100
Anticorps anti-SLA positifs	10 p. 100	0 p. 100	100 p. 100
IgA sériques diminués	Non	Oui	Non
Réponse aux corticoïdes	70 p. 100	Oui	100 p. 100
Risque de cirrhose	40 p. 100	80 p. 100	?

(dose initiale chez l'adulte de 1 mg/kg/j rapidement dégressive jusqu'à une dose d'entretien), soit de l'association prednisolone (demi-dose) et azathioprine (50 à 100 mg/j). À l'heure actuelle, la bithérapie est le traitement de référence. Le budésonide à la dose initiale de 9 mg/j associé à l'azathioprine semble donner des résultats équivalents avec moins d'effets secondaires. La durée minimale ou maximale de traitement est inconnue, elle dépend de la tolérance du traitement et de son indication (maladie évoluée du foie, rechutes). La rechute à l'arrêt du traitement est cependant fréquente chez l'adulte. En cas d'intolérance à l'azathioprine ou de non-réponse au traitement de référence, la ciclosporine, le mycophénolate mofétil ou le rituximab peuvent être utilisés au cas par cas.

La transplantation hépatique est proposée aux patients atteints de cirrhose décompensée en échec de traitement médical et en l'absence de contre-indication.

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie rare (incidence annuelle de 5 à 10 par million) touchant à 90 p. 100 la femme entre

Tableau 31-II **Diagnostics différentiels.**

Maladie	Clinique et biologie	Auto-anticorps	Anatomopathologie
Hépatite auto-immune	Femme, transaminases et gammaglobulines élevées	Antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM	Atteinte hépatocytaire, inflammation périportale, infiltrat lymphoplasmocytaire portal et lobulaire
Cirrhose biliaire primitive	Femme, prurit, phosphatases alcalines élevées	Antimitochondries	Atteinte des petites voies biliaires, infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire
Cholangite sclérosante	Homme, associée à RCH (ou maladie de Crohn), imagerie + (CPRE ou bili-IRM)	Non	Atteinte des grosses voies biliaires, fibrose biliaire en « bulbe d'oignon », prolifération ductulaire, risque de cholangiocarcinome
Sarcoïdose hépatique	Phosphatases alcalines élevées, atteinte thoracique	Non	Hépatite granulomateuse
Hépatite médicamenteuse cholestatique	Prise médicamenteuse, atteinte aiguë	Non	Infiltrat inflammatoire périportal (éosinophiles), atteinte lobulaire, paucité des voies biliaires

CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ; RCH : rectocolite hémorragique.

35 et 55 ans. La maladie peut rester asymptomatique pendant plusieurs années et être découverte fortuitement sur des anomalies du bilan hépatique.

Les premiers symptômes sont souvent un prurit et une asthénie précédant de plusieurs mois ou années l'ictère. Les tests hépatiques sont précocement perturbés avec une augmentation des phosphatases alcalines et des γ-glutamyl transférases. Les transaminases sont normales ou modérément élevées. Il s'y associe une augmentation du cholestérol et des IgM. Au début de l'évolution, la bilirubine est normale. L'échographie du foie montre l'absence d'anomalies des voies biliaires. Les anticorps antimitochondries (type M2) sont élevés dans 95 p. 100 des cas et souvent dès le début de la maladie. Il s'y associe dans un tiers des cas des anticorps anti-nucléaires. Les anticorps anti-GP-210 semblent surtout être associés à des formes plus sévères. La biopsie du foie, non indispensable au diagnostic, permet d'évaluer la sévérité de la maladie, en appréciant notamment le degré de fibrose (*voir* Tableau 31-II)

De nombreuses manifestations extrahépatiques, notamment auto-immunes ont été décrites : syndrome de Gougerot-Sjögren (20 p. 100), polyarthrite rhumatoïde (5 p. 100), thyroïdite d'Hashimoto (5 p. 100) et syndrome de Raynaud (5 p. 100).

L'évolution de la maladie est variable. Le taux de bilirubine est l'élément pronostique le plus important : quand il dépasse 100 à 150 µmol/l, la durée de vie est habituellement inférieure à 2 ans. Le traitement repose sur l'acide ursodésoxycholique (13 à 15 mg/kg/j) qui entraîne habituellement une diminution du prurit et une amélioration des tests hépatiques, des lésions hépatiques et de la survie. Dans les formes sévères et en l'absence de contre-indication, une transplantation hépatique est proposée.

CHOLANGITE SCLÉROSANTE

La cholangite sclérosante est une maladie rare (prévalence de 10 à 40 par million) survenant habituellement chez l'homme jeune. La *cholangite sclérosante primitive* est la forme la plus fréquente associée ou non à une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Plus rarement, il s'agit d'une *cholangite secondaire* (calculs intrahépatiques, sténoses biliaires, cancers, médicaments, infections, anomalies congénitales).

Habituellement, une asthénie progressive est associée à un prurit, puis est suivie d'un ictère, conduisant au diagnostic (*voir* Tableau 31-II). Plus rarement, des symptômes de cholangite associant douleur de l'hypocondre droit, ictère et fièvre peuvent survenir.

Biologiquement, il existe le plus souvent une cholestase fluctuante et les transaminases sont modérément augmentées. À l'imagerie (cholangiographie rétrograde par voie endoscopique ou bili-IRM), il existe une atteinte des grosses voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques. À la biopsie hépatique, il est retrouvé une prolifération ductulaire, une fibrose périductulaire (en « bulbe d'oignon ») avec une réaction inflammatoire, une oblitération ductulaire et de la fibrose, pouvant aboutir à une cirrhose biliaire. Les MICI sont les maladies extrahépatiques les plus fréquemment associées, alors qu'une pancréatite, une atteinte articulaire, une sarcoïdose, une maladie cœliaque et une thyroïdite sont plus rarement retrouvées.

Trois types de complications peuvent survenir :

— les complications de la cirrhose ;

— les complications mécaniques (ictère, infection et calculs intrahépatiques) ;

— la survenue d'un cholangiocarcinome.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médical de fond de la maladie, il s'agit de traiter les complications ou d'envisager une transplantation hépatique en cas de cirrhose décompensée, en l'absence de contre-indication.

FORMES DE CHEVAUCHEMENT, *OVERLAP SYNDROMES*

L'HAI, la CBP et la cholangite sclérosante peuvent rarement s'intriquer donnant des tableaux mixtes soit d'emblée, soit successivement dans le temps. Le diagnostic repose sur l'analyse des données clinicobiologiques, la présence d'auto-anticorps, des critères d'imagerie et des données de la biopsie du foie. Les associations thérapeutiques dépendent des pathologies suspectées.

HÉPATITES GRANULOMATEUSES

Les granulomes sont des lésions focales correspondant à l'accumulation de macrophages. Ils sont l'expression d'une réaction d'hypersensibilité retardée et leur régulation est sous la dépendance des lymphocytes de type T_H1 et des cytokines pro-inflammatoires

(IL-1, IL-2, TNF-α et interféron γ). Les causes sont nombreuses (Tableau 31-III), mais la présence de granulomes sur une biopsie du foie reste encore souvent inexpliquée.

Tableau 31-III **Causes des hépatites granulomateuses (liste non exhaustive).**

Infections	Mycobactéries	Tuberculose, *M. avium*, lèpre
	Bactéries	BCG, brucellose, tularémie, *Yersinia*, maladie de Whipple…
	Spirochètes	Syphilis, maladie de Lyme
	Champignons	Histoplasmose, cryptococcose, *blastomyces*, *Coccidioides*
	Protozoaires	Leishmaniose, toxoplasmose
	Métazoaires	*Schistosomia*, *Toxocara*
	Rickettsies	Fièvre Q, fièvre boutonneuse
	Virus	Hépatite C, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr
Xénobiotiques	Produits chimiques	Béryllium, cuivre, talc
	Médicaments	Aspirine, allopurinol, amiodarone, amoxicilline, carbamazépine, chlorothiazide, chlorpromazine, clofibrate, diazépam, érythrosine, glibenclamide, hydralazine, isoniazide, méthyldopa, nitrofurantoïne, phénylbutazone, phénytoïne, procarbazine, quinidine, ranitidine, sulfamides, sulfonylurées, tolbutamide…
Maladies immunologiques	Sarcoïdose, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cirrhose biliaire primitive, hypogammaglobulinémie, lupus, polyarthrite rhumatoïde, SIDA…	
Déficit enzymatique	Maladie granulomateuse	
Cancer	Lymphomes, carcinomes	
Autres	Cholestase prolongée	

MANIFESTATIONS HÉPATIQUES AU COURS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Au cours du lupus érythémateux aigu systémique, les anomalies du bilan hépatiques sont fréquentes (un quart à un tiers des patients) et surtout présentes au moment des poussées. L'augmentation des transaminases ou des phosphatases alcalines est modérée (< 4 N) et l'ictère est rare. À l'histologie, il est souvent retrouvé une stéatose ou un infiltrat périportal non spécifique. Plus rarement, un aspect d'hépatite chronique active associé à une fibrose plus ou moins développée peut être noté. Une hyperplasie nodulaire régénérative qui pose le problème du diagnostic différentiel avec une cirrhose, surtout si elle se complique d'hypertension portale, a été signalé dans quelques cas. Enfin, chez environ un cinquième des patients dans une série autopsique était retrouvé un aspect d'artérite sans conséquence clinique ou biologique évidente. À côté de ces manifestations liées à la maladie lupique proprement dite, trois autres causes de pathologie hépatique doivent être recherchées :

— toxicité médicamenteuse ;
— hépatite C post-transfusionnelle ;
— syndrome de Budd-Chiari en cas de syndrome des antiphospholipides associé.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une augmentation modérée des phosphatases alcalines est fréquemment notée alors que les transaminases sont habituellement normales. Elles peuvent être d'origine hépatique ou osseuse. En l'absence de CBP, les anomalies histologiques sont habituellement minimes et non spécifiques. Des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative ont également été rapportés. Enfin, une toxicité médicamenteuse peut être retrouvée, notamment la toxicité cumulative du méthotrexate.

HÉPATITE C, CRYOGLOBULINÉMIE ET MANIFESTATIONS EXTRAHÉPATIQUES

L'hépatite C est une pathologie fréquente puisque l'on estime que 1,1 p. 100 de la population française a des anticorps anti-VHC, dont 80 p. 100 ont une multiplication virale correspondant à une hépatite

chronique C (PCR VHC+) parmi lesquels 20 p. 100 vont évoluer vers une cirrhose en 20 ans.

Parmi les facteurs favorisant cette évolution grave, une consommation excessive d'alcool, une co-infection par le VIH ou le VHB ainsi qu'un âge tardif de contamination sont habituellement retrouvés.

Les traitements actuels, associant interféron α_2 pégylé et ribavirine pendant 6 à 12 mois, permettent une réponse virologique prolongée (synonyme de guérison virologique dans plus de 95 p. 100 des cas) dans environ la moitié des cas, le principal facteur prédictif de réponse étant le génotype (génotype 1 : 40 à 50 p. 100, génotype 2 ou 3 : 70 à 80 p. 100).

Une cryoglobulinémie est retrouvée chez environ la moitié des patients positifs pour le VHC avec multiplication virale. Inversement, 50 à 80 p. 100 des patients avec cryoglobulinémie sont contaminés par le VHC. Il s'agit le plus souvent d'une cryoglobulinémie mixte de type II (IgM monoclonale et IgG polyclonale) et plus rarement de type III (Ig polyclonale). Cette cryoglobulinémie est directement liée au VHC puisqu'elle contient des protéines d'origine virale et que l'ARN du VHC a été retrouvé en grande quantité dans le cryoprécipité. Les facteurs associés au VHC favorisant la présence d'une cryoglobulinémie sont l'ancienneté de la contamination et la présence d'une cirrhose. La cryoglobulinémie ne se complique d'une symptomatologie grave que chez 2 à 3 p. 100 des malades. La vascularite liée à la cryoglobulinémie correspond à une atteinte des vaisseaux de petit calibre avec un infiltrat à prédominance lymphocytaire plutôt périvasculaire. La triade classique associe purpura déclive, arthralgies et asthénie évoluant par poussées. Ces éléments peuvent se retrouver séparément. Il peut également exister des atteintes neurologiques à type de multinévrites sensitives (et plus rarement de vascularite cérébrale) et des atteintes rénales à type surtout de glomérulonéphrite membranoproliférative.

Le traitement passe d'abord par le traitement antiviral qui, s'il négative la multiplication virale, a de grandes chances de négativer dans un deuxième temps la cryoglobulinémie et d'entraîner une amélioration des signes cutanés, neurologiques et rénaux dans 30 à 80 p. 100 des cas. Les autres traitements comme les immunosuppresseurs type anti-CD20 ou les échanges plasmatiques sont à discuter au cas par cas en fonction de la gravité des manifestations et de la réponse au traitement antiviral.

Le développement d'un lymphome non hodgkinien (lymphome du manteau), bien que rare au cours de l'hépatite C, pourrait correspondre à l'évolution d'une cryoglobulinémie de type III, puis de type II en extension polyclonale, puis monoclonale B. Les formes limitées sont traitées d'abord par un traitement antiviral C.

Parmi les autres manifestations extrahépatiques, un syndrome sec est fréquemment retrouvé, correspondant à une sialadénite lympho-

cytaire répondant mal au traitement antiviral (histologie différente du syndrome de Gougerot-Sjögren et anticorps anti-SS-A [Ro] et SS-B [La] habituellement négatifs). Les anomalies thyroïdiennes sont également plus élevées au cours de l'hépatite C et correspondent, dans la majorité des cas, à la présence d'anticorps positifs (antithyroperoxydase par exemple) avec habituellement une euthyroïdie. Cependant, ces anomalies exposent au risque de dysthyroïdie sous traitement interféron. La porphyrie cutanée tardive se manifeste par une dermatose bulleuse prédominant sur les zones découvertes et correspond à un déficit familial ou sporadique en uroporphyrinogène décarboxylase. Cette maladie, qui ne semble pas liée à la cryoglobulinémie, s'exprime habituellement en cas de pathologie hépatique (virale dont hépatite C, alcool, surcharge en fer) ou en cas de prise médicamenteuse.

Enfin, lorsqu'ils sont recherchés systématiquement, on retrouve fréquemment des anticorps antinucléaires (avec anti-ADN natifs négatifs) et anticardiolipine ainsi que des facteurs rhumatoïdes sans traduction clinique. À taux élevé, ils peuvent poser le diagnostic différentiel avec une autre maladie auto-immune qui contre-indiquerait un traitement par interféron.

Chapitre 32

Myasthénie

Clothilde Isabel et David Calvet

La myasthénie est caractérisée par un déficit moteur, accentué par l'effort, pouvant être grandement amélioré par les traitements anticholinestérasiques. La myasthénie fait partie des syndromes myasthéniformes qui regroupent un ensemble de pathologies réalisant un bloc au sein de la jonction neuromusculaire.

En temps normal, la transmission de l'influx nerveux au niveau de la terminaison axonale de la jonction neuromusculaire entraîne une dépolarisation avec ouverture des canaux calciques, internalisation du calcium et externalisation de molécules d'acétylcholine. Ces dernières vont se fixer à leurs récepteurs (récepteurs de l'acétylcholine [RACh]) au niveau de la plaque motrice, provoquant un potentiel d'action musculaire et une contraction de la fibre.

La myasthénie est une maladie auto-immune, responsable d'un bloc neuromusculaire post-synaptique. Elle touche le plus souvent la femme, avec un pic d'incidence vers avant 35 ans et après 50 ans, bien qu'elle puisse se voir à tout âge. Sa prévalence est de 20 pour 100 000.

EXAMEN CLINIQUE

Le maître symptôme est la fatigabilité à l'effort qui caractérise le phénomène myasthénique.

On distingue classiquement la myasthénie purement oculaire (environ 20 p. 100 des cas) de l'atteinte myasthénique d'autres groupes musculaires (comprenant les muscles oculaires ou non).

La forme oculaire associe un ptosis asymétrique fluctuant dans le temps et une diplopie intermittente. On parle de myasthénie oculaire en général après 2 ans d'évolution sans autre atteinte.

La forme généralisée peut, en plus de l'atteinte des muscles oculomoteurs (présente dans 60 p. 100 des cas), toucher la musculature d'innervation bulbaire (troubles de la phonation, de la déglutition et de la mastication), fréquemment associée à une paralysie faciale ou à une chute de la tête par atteinte des muscles extenseurs de la nuque. L'atteinte des membres est volontiers proximale, avec une atteinte préférentielle de la ceinture scapulaire.

À l'examen clinique, les épreuves de répétition (fermeture des yeux, accroupissement…) recherchent le phénomène myasthénique. La conservation des réflexes pupillaires, des réflexes ostéotendineux et l'absence de déficit sensitif sont des signes négatifs importants.

La crise myasthénique correspond à une atteinte respiratoire avec mise en jeu du pronostic vital : encombrement trachéobronchique par atteinte de la musculature bulbaire et hypoventilation par atteinte des muscles à destinée ventilatoire (muscles intercostaux et diaphragme).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La normalité des examens complémentaires n'exclut pas le diagnostic.

• *Tests pharmacologiques en présence d'un symptôme déficitaire* : injection intraveineuse lente, intramusculaire ou sous-cutanée de prostigmine ou d'edrophonium, en association à l'atropine (prévient l'hypotension et la bradycardie) réalisée avant l'injection d'anticholinestérasique ou seulement en cas d'apparition de ces symptômes selon les centres. Chaque molécule a ses contre-indications et il convient d'être prudent chez la personne âgée.

Si présence d'un ptosis, poche de glace pendant 2 minutes sur la paupière.

Les tests sont positifs s'il existe une amélioration franche de la clinique au décours immédiat (< 15 minutes).

• *Dosage plasmatique des anticorps* : les anticorps anti-RACh peuvent être retrouvés dans 80 p. 100 des formes généralisées (contre 50 p. 100 des formes oculaires). Dans les cas où les anticorps anti-RACh ne sont pas mis en évidence, d'autres anticorps peuvent être recherchés, en particulier les anticorps anti-MuSK (environ 20 p. 100 des cas). Ces anticorps sont plus particulièrement associés aux formes bulbaires, avec une réponse médiocre aux anticholinestérasiques et, bien qu'aucune étude ne l'ait démontré, à une inefficacité de la thymectomie dans l'évolution de la maladie myasthénique. Certains patients présentent des anticorps anti-RACh de faible affinité, non détectés par les techniques habituelles, mais pouvant être réalisées dans certains centres.

• *Électromyogramme* : réalisé en stimulodétection, il recherche la présence d'un décrément (diminution de l'amplitude des potentiels

d'action musculaires supérieure à 10 p. 100). L'examen peut être négatif en cas de forme oculaire pure.

• *Tomodensitométrie thoracique* : à la recherche d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome (bénin ou malin).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le *syndrome de Lamber-Eaton* est un bloc neuromusculaire présynaptique le plus souvent d'origine paranéoplasique, lié à la présence d'anticorps anticanaux calciques voltage-dépendants. À l'examen clinique, le déficit moteur prédomine en proximal aux membres inférieurs et les réflexes ostéotendineux (ROT) sont plus vifs au décours d'un effort. À l'électromyogramme, il existe un incrément. Ce syndrome est associé à une tumeur dans 60 p. 100 des cas (cancers bronchiques à petites cellules) ou à une maladie auto-immune systémique dans 15 p. 100 des cas.

Les *syndromes congénitaux myasthéniques non auto-immuns* représentent un groupe hétérogène d'affections génétiques, le plus souvent autosomiques récessives, responsables dans un grand nombre de cas d'anomalies au niveau des protéines du RACh (syndrome du canal lent, mutation sur le gène de la rapsyne…), mais aussi dans la synthèse de l'acétylcholine ou de l'acétylcholinestérase.

Les *causes acquises* comprennent le botulisme, le traitement par D-pénicillamine, les venins de serpent…

ÉVOLUTION

Elle se fait par poussées imprévisibles, en particulier au cours des cinq premières années, puis elle tend à se stabiliser.

Au premier trimestre de la grossesse et en post-partum, une augmentation du nombre de poussées de 30 p. 100 a été mise en évidence. Il existe un risque de myasthénie néonatale chez le nouveau-né, transitoire.

TRAITEMENT

Attention : un nombre certains de médicaments sont susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire (benzodiazépines, morphine,

Tableau 32-I **Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie.**

Médicaments	Formellement contre-indiqués	À utiliser avec précaution
Antibiotiques	Télithromycine (Ketek®) (macrolide) Aminosides IV Tétracyclines IV Colistine	Fluoroquinolones Aminosides locaux Lincomycine, clindamycine Polypeptides
Anti-paludéens	Quinine, chloroquine Méfloquine (Lariam®) Halofantrine (Halfan®)	
Cardiovasculaires	Bêtabloquants Quinidine Procaïnamide, disopyramide (Rythmodan®)	Lidocaïne IV
Anesthésiques	Curarisants	Anesthésiques volatils Barbituriques Kétamine, propamidide
Système nerveux central	Dantrolène (Dantrium®) Diphénylhydantoïne	Carbamazépine (Tégrétol®) Chloropromazine (Largactil®) Lithium
Divers	D-Pénicillamine (Trolovol®) Bêtabloquant en collyre	Benzodiazépines Phénothiazines

aminosides, bêtabloquants…), ils sont donc contre-indiqués dans la myasthénie (Tableau 32-I et Figure 32-1) et justifient le port d'une carte de myasthénique[1] (carte en deux parties : carte de soins [Figure 32-2] et carte d'information [Figure 32-3]). Au moindre doute, se référer au Vidal®.

(1) Possibilité de demander des cartes à l'AFM Groupe Myasthénie, 1 rue de l'Internationale, 91002 Évry cedex.

Recommandations en cas d'urgence

U
Urgence

1) **En cas d'apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë, d'une gêne respiratoire avec encombrement, d'un accès de dyspnée, d'une toux peu efficace ou d'une aggravation rapide des symptômes de la maladie** (faiblesse musculaire, fatigabilité, voix faible, troubles de la déglutition, fausses routes alimentaires) :
   - **hospitaliser immédiatement en réanimation pour le traitement symptomatique** des défaillances,
   - **ne pas augmenter les anticholinestérasiques** (risque de surdosage),
   - **rechercher une cause déclenchante** : prise de médicament contre-indiqué, infection intercurrente, intervention chirurgicale, anesthésie, grossesse, effort physique important, température ambiante extrême, stress…

2) **La prise d'un médicament chez un patient myasthénique peut déclencher une décompensation de la maladie :**
   - respecter les contre-indications et précautions d'emploi,
   - instituer une surveillance clinique étroite lors de toute nouvelle prescription.

3) **Précautions pour l'utilisation des médicaments (liste ci-après non exhaustive[1]) :**

• *Antibiotiques* > *formellement contre-indiqués* : Aminosides parentéraux, Colistine, Cyclines injectables, Télithromycine ; > *à utiliser avec précaution* : Aminosines et polymyxines en application locale, Lincomycine, Clindamycine, Fluroquinolones

• *Médicaments cardio-vasculaires* > *formellement contre-indiqués* : Quinidine, Procaïnamide, Bêta-bloquants ; > *à utiliser avec précaution* : Lidocaïne par voie IV

• *Anesthésiques* > *formellement contre-indiqués* : La plupart des Curarisants ; > *à utiliser avec précaution* : Anesthésiques volatils, Barbituriques II ou IV, Kétamine, Propanidide

• *Médicaments du système nerveux central* > *formellement contre-indiqués* : Triméthadione, Diphényl-Hydantoïne, Dantrolène ; > *à utiliser avec précaution* : Carbamazépine, Chloropromazine, Lithium

• *Divers* > *Médicaments formellement contre-indiqués* : D. Penicillamine, Magnésium IV, Quinine et Chloroquinine, Halofantrine, Méfloquine, Bêta-bloquants en collyre, Oxybutynine, Vaccins vivants (polio forme orale, rubéole…), en cas de traitement immunosupresseurs[2] ; > *à utiliser avec précaution* : Benzodiazépines, Phénothiazines, Quinquina, Magnésium per os, Interféron alpha, Corticoïdes en début de traitement, Patch nicotinique, Injection d'iode pour examen radiologique

• *Interactions médicamenteuses* : Allopurinol potentialisant l'effet de l'azathioprine : réduction des 2/3 de la dose et surveillance de la NFS.

(1) Se reporter aux informations contenues dans la rubrique « Orphanet urgences » du site www.orpha.net
(2) Les vaccinations contre la poliomyélite (forme injectable), le tétanos et la grippe n'entraînent pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée.

SPECIMEN

Figure 32-1 **Listes des médicaments contre-indiqués dans la myasthénie.**




Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Myasthénie *(myastenia)*

Type de la myasthénie (cochez la case correspondante)

- Auto-immune (*myastenia gravis*)
- Congénital (*congenital myasthenis syndromes*)

La myasthénie est une maladie entraînant un défaut de transmission neuromusculaire responsable d'un déficit moteur et d'une fatigabilité accentuée à l'effort.



En cas de signes respiratoires ou de troubles de la déglutition d'apparition brutale :

- **hospitaliser immédiatement le malade en unité de réanimation.**
- **ne pas augmenter les doses d'anticholinestérasique (risque de surdosage)**

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.

Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.

Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

SPECIMEN

Figure 32-2 **Carte de soins du patient myasthénique.**



Figure 32-3 **Carte d'information du patient myasthénique.**

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les anticholinestérasiques, tels que la pyridostigmine (Mestinon®) (1 cp = 60 mg, durée d'action de 4 heures) ou l'ambénonium (Mytelase®) (1 cp = 10 mg, durée d'action de 4 à 6 heures) bloquent l'acétylcholinesterase. Leur délai d'action est de 30 à 60 minutes. Le traitement est introduit progressivement jusqu'à la dose efficace, par exemple introduction du Mestinon® : 1 cp matin, midi et soir, avec augmentation progressive jusqu'à 6 cp/j (fréquentes diarrhées à l'initiation s'améliorant dans un second temps). Ils sont indiqués en première intention lors de la découverte d'une myasthénie ne présentant pas de signes de gravité.

Le surdosage se présente sous la forme d'une crise cholinergique associant des manifestations muscariniques (hypersécrétion, myosis, bradycardie…) et nicotiniques (fasciculations, crampes…). Elle peut mimer une crise myasthénique.

TRAITEMENT DE L'AUTO-IMMUNITÉ

• *Immunoglobulines IV* surtout (plus accessibles) et *échanges plasmatiques* : lors des crises myasthéniques ou lors de l'initiation des corticoïdes. Elles sont aussi souvent utilisées en pré-opératoire. Les immunoglobulines sont habituellement prescrites à la dose de 1 g/kg en 3 à 5 jours. Le délai d'action est quasi immédiat (1 à 5 jours) et dure quelques semaines. Les effets indésirables les plus fréquents regroupent les céphalées au cours ou au décours (7 jours après la fin du traitement), une fébricule, une méningite aseptique, une poussée hypertensive. Cela nécessite alors le ralentissement du débit de perfusion, voire un arrêt de la cure. Par ailleurs, il est nécessaire de contrôler la fonction rénale avant le traitement et au décours (possibilité d'augmentation du chiffre de créatinine).

• *Corticoïdes* : en l'absence d'amélioration sous anticholinestérasiques. Ils sont parfois introduits dès le début des symptômes en cas de présentation sévère, en association aux anticholinestérasiques. L'introduction se fait habituellement progressivement jusqu'à la posologie de 1 mg/kg/j si elle est réalisée en ambulatoire. En cas d'hospitalisation, la posologie maximale est introduite avec surveillance rapprochée du fait d'un risque d'aggravation initiale, possiblement sous couvert d'une cure d'immunoglobulines. L'amélioration survient en général au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement est maintenu à la posologie maximale pendant quelques mois (2 ou 3), puis est effectuée une décroissance progressive, milligramme par milligramme à partir 15-10 mg de corticoïdes par jour. Il peut exister une dépendance à ce traitement et certains patients gardent à vie quelques milligrammes de corticoïdes par jour.

• *Immunosuppresseurs* : le plus souvent azathioprine (Imurel®), voire mycophénolate mofétil (CellCept®), en association aux corticoïdes en l'absence d'amélioration ou dans un but d'épargne cortisonique, voire de leur arrêt. L'azathioprine peut être introduit à la dose d'un comprimé de 50 mg le soir pendant 7 jours, puis augmenté à un comprimé matin et soir. L'effet thérapeutique ne s'observe qu'au bout de 3 à 6 mois. Ils sont à donner avec prudence, après vérification des contre-indications, et sous surveillance médicale et biologique rapprochée (numération-formule sanguine et bilan hépatique toutes les semaines à leur instauration).

• *Thymectomie* : à distance des poussées, indiquée formellement dans les thymomes, plus efficace dans les hyperplasies thymiques du sujet jeune, avec une forme généralisée et des anticorps anti-RACh positifs. Elle n'est pas préconisée dans les myasthénies avec anticorps anti-MuSk positifs. Un contrôle par tomodensitométrie thoracique est effectué par certaines équipes dans l'année suivant le diagnostic, sans consensus sur ce point.

CONCLUSION

La myasthénie est une pathologie potentiellement grave et mortelle, mais pour laquelle une prise en charge thérapeutique existe. Il faut savoir l'évoquer sur le maître symptôme qu'est la fatigabilité et la confirmer avec les tests thérapeutiques, les anticorps spécifiques et l'EMG.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bhanushali MJ, Wuu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. Neurology, 2008, *71* : 1335-1341.
2. Díaz-Manera J, Rojas García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis : an update. Expert Opin Pharmacother, 2012, *13* : 1873-1883.
3. Eymard B. Anticorps dans la myasthénie. Rev Neurol, 2009, *165* : 137-143.
4. Farrugia ME, Vincent A. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. Curr Opin Neurol, 2010, *23* : 489-495.
5. Vincent A, Leite MI. Neuromuscular junction autoimmune disease : muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. Curr Opin Neurol, 2005, *18* : 519-525.

Chapitre 33

Thyroïdites auto-immunes

Camille Buffet et Lionel Groussin

GÉNÉRALITÉS

La *thyroïdite de Hashimoto*, la *thyroïdite atrophique lymphocytaire* et les *thyroïdites silencieuses* sont des maladies auto-immunes. La présence d'anticorps antithyroperoxydase (TPO) et/ou antithyroglobuline (Tg) associés à ces maladies en est la signature biologique. Dans la maladie de Basedow, hyperthyroïdie auto-immune, les anticorps antirécepteur de la thyréostimuline (TSH) ont un rôle pathogène direct du fait de leur caractère stimulant. Sur le plan histologique, ces thyroïdites auto-immunes sont caractérisées par la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.

Une prédisposition génétique a été évoquée pour la survenue des thyroïdites d'Hashimoto et des thyroïdites silencieuses. Le contexte familial fréquent de la thyroïdite d'Hashimoto (environ 20 p. 100 des cas) et les rares cas de thyroïdites silencieuses familiales décrites sont en faveur de cette hypothèse. Ces deux thyroïdites sont associées à des haplotypes HLA particulier (HLA-DR3, HLA-DR4 et HLA-DR5). Des études d'association mettent en évidence de nombreux gènes de prédisposition aux thyroïdites auto-immunes, tous avec des niveaux de risque faibles. Il s'agit de gènes impliqués dans la réponse immunitaire ou encore de gènes thyroïdiens spécifiques.

L'environnement serait également en cause dans la survenue de ces pathologies :

— la survenue d'une thyroïdite d'Hashimoto et d'une thyroïdite silencieuse du post-partum serait plus fréquente chez les fumeurs ;

— la carence iodée protégerait vis-à-vis du risque de thyroïdite de Hashimoto et des thyroïdites silencieuses. Inversement, la correction d'une carence iodée pourrait favoriser l'auto-immunité ;

— une supplémentation en sélénium (200 µg/j) chez des femmes enceintes ayant des anticorps anti-TPO positifs permettrait de réduire significativement l'incidence des thyroïdites silencieuses du post-partum et des hypothyroïdies définitives.

THYROÏDITE CHRONIQUE LYMPHOCYTAIRE (OU THYROÏDITE D'HASHIMOTO) ET THYROÏDITE ATROPHIQUE

TERRAIN

• Prédominance féminine.
• Contexte d'auto-immunité (maladie de Biermer, diabète de type 1, vitiligo).
• Fréquence augmentant avec l'âge.

SIGNES CLINIQUES

Ils sont variables d'un patient à l'autre et en fonction du stade évolutif de la maladie. On peut ainsi retrouver :
— un goitre ferme (thyroïdite d'Hashimoto) avec une éventuelle sensibilité de la glande spontanée à la palpation ou une thyroïde non palpable (thyroïdite chronique atrophique auto-immune) ;
— des signes d'hypothyroïdie inconstants ;
— parfois, une alternance de phase d'hyper- et d'hypothyroïdie (liée à la présence d'anticorps bloquant et stimulant le récepteur de la TSH).

SIGNES BIOLOGIQUES ET IMAGERIE

L'hypothyroïdie périphérique est diagnostiquée par un taux augmenté de la TSH_{us}. La T_4L (thyroxine libre) permet d'apprécier la profondeur de l'hypothyroïdie. Le dosage de la T_3L (tri-iodothyroxine libre) n'est d'aucune utilité.
L'hypothyroïdie est dite :
— *patente* (ou clinique) lorsque les taux de T_4 sont au-dessous des valeurs normales du laboratoire ;

— *infraclinique* (ou fruste ou compensée) lorsque les taux de T_4 sont dans les valeurs normales du laboratoire (la TSH est le plus souvent comprise entre 4 et 10 mUI/l).

L'hypothyroïdie fruste doit être confirmée par un deuxième dosage de TSH_{us} à 1 mois d'intervalle.

Le dosage sérique des anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg documente la nature auto-immune de l'hypothyroïdie. Il est recommandé de doser les anticorps anti-TPO en première intention (présents dans 90 p. 100 des cas) et, s'ils sont négatifs, les anticorps anti-Tg (positifs dans 20 à 50 p. 100 des cas).

On peut observer, surtout en cas d'hypothyroïdie franche et prolongée :

— une hypercholestérolémie ;

— une anémie macrocytaire ou normocytaire ;

— une hyponatrémie de dilution ;

— une élévation des créatines phosphokinases (CPK).

L'échographie cervicale n'est pas nécessaire au diagnostic. Si elle est réalisée, elle montre :

— un goitre (volume > 20 ml) aux contours bosselés ou une thyroïde atrophique (volume < 6 ml) ;

— un parenchyme thyroïdien hypo-échogène (par rapport à l'échogénicité du muscle sterno-cléido-mastoïdien) hétérogène, avec parfois des aspects de pseudo-nodules et volontiers hyper-vascularisé.

La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 est inutile.

TRAITEMENT

Il repose sur l'instauration d'une hormonothérapie substitutive par thyroxine (Levothyrox®) :

— en cas d'hypothyroïdie patente (TSH > 10 mUI/l) ;

— en cas d'hypothyroïdie fruste avec TSH entre 4 et 10 mUI/l (confirmée à deux reprises à un mois d'intervalle) avec anticorps anti-TPO positifs. L'objectif est de prévenir l'évolution vers l'hypothyroïdie patente (risque > 5 p. 100 par an, proportionnel aux titres d'anticorps) et le risque controversé de dyslipidémie et d'athérome coronarien secondaire.

La posologie de thyroxine est de l'ordre de 1,5 à 1,8 µg/kg/j en cas d'hypothyroïdie patente, ou plus faible en cas d'hypothyroïdie infraclinique. Les besoins en thyroxine diminuent avec l'âge.

Il est recommandé de prendre cette substitution à jeun, à distance des repas et des traitements diminuant son absorption intestinale (sulfate de fer, carbonate de calcium, sucralfate).

La surveillance repose sur le dosage de la TSH_{us} qui doit être fait :

— au minimum 6 à 8 semaines (c'est-à-dire au moins après 5 demi-vies de la T_4) après la mise en route du traitement ou après un changement de dose ;

— annuellement une fois l'équilibre hormonal atteint.

L'objectif est de normaliser la TSH.

Chez les sujets coronariens et/ou âgés dont l'hypothyroïdie est ancienne ou dont le début ne peut pas être daté, deux attitudes sont possibles :

— commencer la thyroxine à faibles doses (25 µg/j, par exemple) et augmenter la dose progressivement (12,5 ou 25 µg) par palier de quelques semaines ;

— commencer par instaurer ou majorer un traitement anti-angineux (avec des bêtabloquants), voire discuter un geste de revascularisation, puis instaurer une hormonothérapie substitutive dont la posologie d'entretien pourra être obtenue plus rapidement.

La surveillance clinique (douleur thoracique) et électrocardiographique s'imposent dans tous les cas.

Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentant de 30 à 50 p. 100 dès le début de la grossesse, on peut donc conseiller aux femmes de prendre, dès le diagnostic de grossesse, deux comprimés supplémentaires par semaine de thyroxine. L'objectif est de maintenir une TSH inférieure à 2,5 mUI/l pendant le 1er trimestre et inférieure à 3 mUI/l pendant les 2e et 3e trimestres de la grossesse.

COMPLICATIONS

Toutes les complications énoncées ci-dessous sont la conséquence d'une hypothyroïdie profonde et/ou prolongée, elles sont de plus en plus rares actuellement :

• *complications cardiaques* :

— athérome coronarien ;

— cœur myxœdémateux avec insuffisance cardiaque et, rarement, épanchement péricardique ;

— hypertension artérielle (HTA) ;

• *complications neuropsychiques* : syndrome confusionnel et dépressif, surtout chez les sujets âgés ;

• *complications musculaires* :

— syndrome d'apnées du sommeil (par atteinte des muscles intercostaux et du diaphragme et infiltration du tractus ORL) ;

— myopathie proximale (avec parfois CPK très élevées) ;

• *complications diverses* :

— épanchement des séreuses riches en protéines, exceptionnellement ascite et pleurésie ;

— insuffisance rénale fonctionnelle, régressant avec le traitement de l'hypothyroïdie ;

• *coma myxœdémateux* :

— terrain : sujet âgé, hypothyroïdie méconnue ;

— facteur déclenchant : le froid, une infection bronchopulmonaire, une intervention chirurgicale, la prise de sédatifs et d'anxiolytiques ;
— clinique : trouble de la conscience plus ou moins profond, hypothermie, bradycardie, hypotension artérielle et troubles de ventilation ;
— biologie : hyponatrémie de dilution sévère, hypoglycémie parfois.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

• Syndrome de basse T_3 ou de basses T_3 et T_4 :
— mécanisme adaptatif d'épargne énergétique chez les personnes atteintes de maladie sévère aiguë ou chronique ou chez les personnes âgées. Il n'y a pas d'insuffisance thyroïdienne ;
— la TSH est normale et la T_3L est basse du fait d'une diminution de la conversion périphérique de T_4 en T_3 ; la T_4L est également abaissée dans les situations encore plus sévères.

REMARQUES

Le risque accru de cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire est controversé. La prise en charge des nodules thyroïdiens chez ces patients ne présente pas de spécificité par rapport à la population générale.

Le risque de lymphome thyroïdien, pathologie exceptionnelle, est accru chez les sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto.

TRAITEMENTS NÉCESSITANT UNE AUGMENTATION DES DOSES DE LÉVOTHYROXINE

• En raison d'une interférence avec l'absorption intestinale de la T_4 :
— sulfate de fer (Tardyferon®, Fumafer®) ;
— carbonate de calcium (Cacit®, Orocal®) ;
— sucralfate (Gaviscon®).
• En raison d'une augmentation de la clairance de la T_4 :
— phénobarbital (Gardénal®) ;
— rifampicine (Rimifon®).
• En raison d'une augmentation de la liaison aux protéines porteuses (TBG) : traitement œstrogénique.

MALADIE DE BASEDOW

TERRAIN

- Prédominance féminine, sujet jeune.
- Terrain auto-immun personnel et/ou familial.

SIGNES CLINIQUES

Il existe :
— un syndrome de thyrotoxicose (nervosité, tachycardie, palpitation, perte de poids malgré des apports conservés, thermophobie, tremblements) ;
— un goitre homogène diffus élastique indolore, parfois vasculaire (présence d'un thrill à la palpation et d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde).

Les manifestations cliniques spécifiques sont :
• l'*ophtalmopathie basedowienne*, pouvant comporter une asynergie oculopalpébrale, une exophtalmie, une diplopie :
— liée à une atteinte inflammatoire des muscles orbitaires et/ou des tissus adipeux péri-oculaires et rétro-orbitaires par un mécanisme auto-immun ;
— inconstante cliniquement (50 p. 100 des cas) ;
— plus fréquente et plus sévère chez les fumeurs ;
— pouvant précéder l'hyperthyroïdie (20 p. 100 des cas), l'accompagner (40 p. 100 des cas) ou survenir plus tardivement (40 p. 100 des cas) et évoluer pour son propre compte, indépendamment de l'hyperthyroïdie ;
• le *myxœdème prétibial*, exceptionnel, se présentant sous la forme d'un placard rouge ou rosé, surélevé, induré, de la face antérieure des jambes (aspect de « peau d'orange »).

DIAGNOSTIC POSITIF

Diagnostic de l'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie périphérique est diagnostiquée grâce au dosage de la TSH_{us}, qui est inférieur à la normale. Les dosages de T_4L et de T_3L permettent d'apprécier la sévérité de l'hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie est dite :
— *patente* (ou clinique) lorsque les taux de T_4L et ou T_3L sont audessous des valeurs normales du laboratoire ;

— *infraclinique* (ou fruste ou compensée) lorsque les taux de T_4 et T_3 sont dans les valeurs normales du laboratoire.

Sur le plan biologique, on peut observer, surtout en cas d'hyperthyroïdie franche :

— une cholestase (γ-GT et phosphatases alcalines augmentées) ;

— une anémie, une leuconeutropénie, une thrombopénie ;

— une diminution du cholestérol total ;

— une hypercalcémie (retentissement osseux, parathormone freinée).

Diagnostic étiologique

Il repose sur :

• le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH (aussi dénommés TRAK ou TSI) stimulant le récepteur de la TSH, exceptionnellement négatifs (< 2 p. 100) ;

• l'échographie thyroïdienne (Figure 33-1) qui montre :

— un goitre typiquement homogène, hypo-échogène, aux contours bosselés ;

— avec accentuation de la visibilité de septa hyperéchogènes dans le parenchyme thyroïdien ;

— un parenchyme hypervascularisé en Doppler couleur (thyroïde « inferno ») avec accélération des vitesses systoliques dans les artères thyroïdiennes ;

• la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 (^{123}I) : hyperfixation diffuse, importante et homogène de l'iode (Figure 33-2).

Remarque : la thyroïdite de Hashimoto peut être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie. On parle de *hashitoxicose*. Dans ce cas, le goitre est ferme, souvent bosselé et non vasculaire. La fixation de l'^{123}I est faible et hétérogène en scintigraphie et il n'y a pas d'anticorps antirécepteurs de la TSH, mais seulement des anticorps anti-TPO à un titre élevé.

TRAITEMENT

Le *traitement symptomatique* repose sur :

— le repos, éventuellement un arrêt de travail ;

— les sédatifs ;

— les bêtabloquants : le propranolol est le bêtabloquant de choix car il est non cardiosélectif (réduit la tachycardie mais aussi les tremblements, l'agitation) et inhibe la conversion de T_4 en T_3 par action sur la désiodase de type 1 ;

— les topiques locaux pour les ophtalmopathies basedowiennes modérées ;

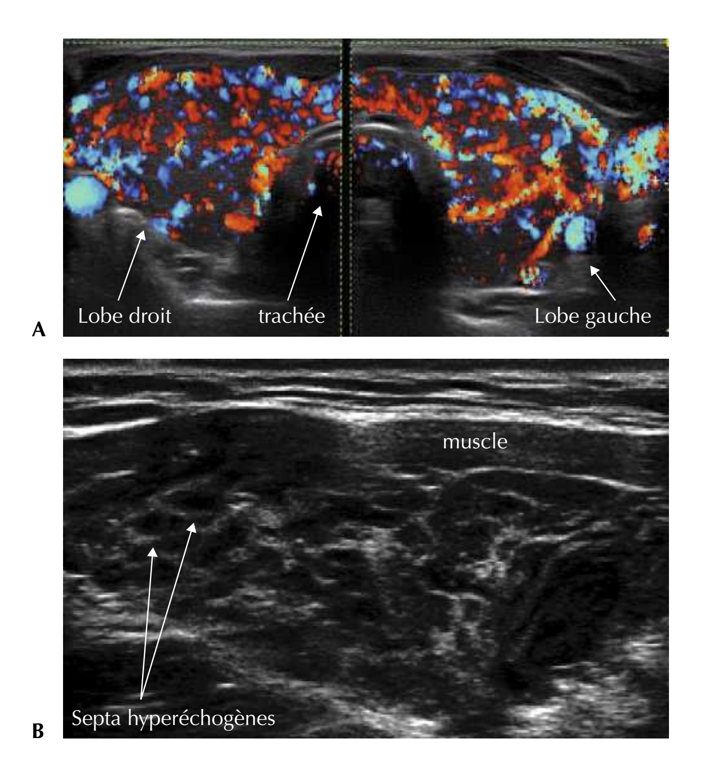


Figure 33-1 **Échographie thyroïdienne. A)** Mode Doppler couleur, coupe transversale. Hypervascularisation diffuse ou thyroïde « inferno » typique de la maladie de Basedow. **B)** Mode 2B, coupe longitudinale. Parenchyme hétérogène, hypo-échogène (échogénicité proche de celle des muscles adjacents à la thyroïde), avec accentuation de la visibilité des septa hyperéchogènes, évocateur de maladie de Basedow. (Documents dus au Docteur Hervé Monpeyssen, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.)

— une contraception chez la femme en âge de procréer.

Le *traitement médical spécifique* repose sur les antithyroïdiens de synthèse (ATS), qui inhibent la synthèse de T_3 et de T_4 par blocage de la thyroperoxydase. Ils ne bloquent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées : un délai de 10 à 15 jours est donc nécessaire avant d'observer une diminution des hormones thyroïdiennes.

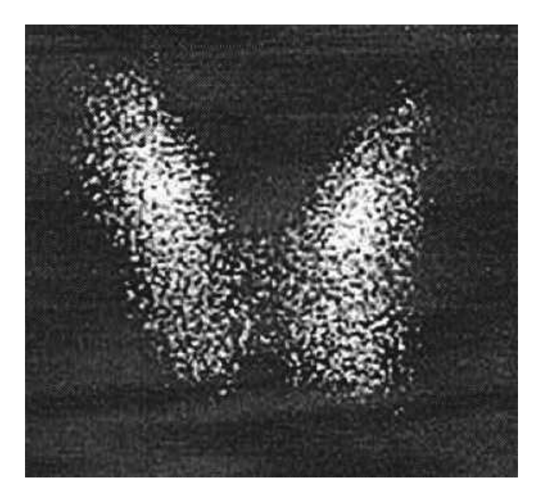


Figure 33-2 **Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123.** Fixation diffuse, homogène, intense, typique de maladie de Basedow. (Document dû au Docteur Hervé Monpeyssen, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.)

Il existe deux classes :

— les dérivés de l'imidazole : carbimazole (Néo-Mercazole®) et thiamazol (Thyrozol®) ;

— les dérivés de l'uracile : propylthiouracile (Propylex®), benzylthiouracile (Basdène®).

Le propylthiouracile bloque également la conversion de T_4 en T_3 par inhibition de la désiodase de type 1.

Ils sont prescrits à dose d'attaque (entre 30 et 60 mg de carbimazole ou thiamazol, ou 300 à 600 mg de propylthiouracile) pendant 4 à 6 semaines, puis à doses progressivement décroissantes. Certains maintiennent l'ATS à bonne dose (environ 20 mg de carbimazole ou thiamazol) et associe un traitement par lévothyroxine.

Les *effets secondaires* sont :

— les allergies cutanées : allergie croisée possible entre les différents ATS ;

— les effets secondaires hématologiques : neutropénie et, surtout, exceptionnelle agranulocytose, brutale, de mécanisme immuno-allergique (0,1 p. 100 des cas, mais grave et nécessitant de prévenir le patient systématiquement) ;

— une élévation des enzymes hépatiques plutôt de type cholestatique, pour les dérivés de l'imidazole, et de type cytolytique pour les dérivés de l'uracile.

La *surveillance initiale* repose sur un dosage de la T_4L et de la T_3L, 3 à 4 semaines après le début du traitement afin de s'assurer de la pente décroissante des hormones thyroïdiennes, avec nécessité de diminuer la dose d'attaque dès la normalisation des hormones périphériques. Après retour à l'euthyroïdie, la surveillance ultérieure repose sur le dosage de la TSH et des hormones périphériques progressivement espacé (tous les deux mois). Il faut systématiquement avertir le patient d'arrêter le traitement en cas de fièvre, de faire une numération-formule sanguine (NFS) en urgence et de ne reprendre le traitement qu'en l'absence d'agranulocytose. Il est classique de prescrire une surveillance de la NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois.

En cas de *désir de grossesse*, l'arrêt de la contraception ne doit être autorisé qu'après contrôle de l'hyperthyroïdie. La grossesse doit être débutée sous faible dose de propylthiouracile plutôt que de dérivés imidazolés en raison des malformations exceptionnelles rapportées avec ces derniers traitements.

En France, l'attitude classique est de proposer un traitement médical en première intention pendant 12 à 18 mois puis un traitement radical en cas de rechute à l'arrêt des ATS (60 p. 100 des cas). Il s'agit soit :

• d'un *traitement chirurgical* : thyroïdectomie totale, après préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie. Les risques sont essentiellement l'hypoparathyroïdie ou la dysphonie post-opératoire par atteinte de l'un des nerfs récurrents, transitoires (environ 10 à 20 p. 100 des cas), exceptionnellement définitives (moins de 5 p. 100 des cas).

• d'une *irathérapie* :

— en ambulatoire (dose administrée inférieure à 20 mCi) ;

— après préparation médicale permettant un retour à la normale de la T_4L et de la T_3L et réalisation d'une scintigraphie à l'iode 123 qui permet de déterminer la dose à délivrer ;

— il faut prévenir le patient de l'aggravation transitoire de l'hyperthyroïdie 2 à 3 semaines après la prise de la gélule d'iode 131 et du risque d'hypothyroïdie tardive (environ 50 p. 100 à 10 ans) ainsi que des règles de radioprotection à respecter pour limiter l'irradiation de l'entourage ;

— le bilan thyroïdien sera réalisé 6 semaines, 3 mois et 6 mois après l'administration d'iode 131. Si une hyperthyroïdie persiste à 6 mois, l'administration d'une deuxième dose d'iode 131 peut se discuter ;

— l'irathérapie est contre-indiquée : chez la femme enceinte ce qui nécessite de proscrire une grossesse dans les 6 mois qui sui-

vent le traitement et en cas d'ophtalmopathie basedowienne sévère évolutive.

COMPLICATIONS

• *Ophtalmopathie basedowienne* sévère, dont le traitement repose :
— la corticothérapie orale et/ou intraveineuse ;
— la radiothérapie orbitaire ;
— la chirurgie.
• *Complications cardiaques* :
— arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) ;
— insuffisance cardiaque à débit élevé.
• *Complications neuropsychiques* : état pseudo-maniaque.
• *Complications osseuses* :
— ostéoporose ;
— hypercalcémie avec hypercalciurie et parathormone basse.
• *Complications endocriniennes* :
— déséquilibre d'un diabète sucré préexistant, voire apparition d'un trouble de la tolérance glucidique ;
— gynécomastie, baisse de la libido chez l'homme ;
— troubles menstruels avec dysovulation, voire aménorrhée secondaire exceptionnellement.
• *Crise aiguë thyrotoxique* : exceptionnelle depuis la préparation médicale systématique avant chirurgie ou traitement par iode 131.

THYROÏDITE SILENCIEUSE DU POST-PARTUM

La fréquence dans la population générale est d'environ 5 p. 100.
Elle provoque une libération des stocks d'hormones thyroïdiennes par destruction des vésicules thyroïdiennes, par un mécanisme auto-immun.

TERRAIN

• Survenue 2 à 6 mois (voire 12 mois) après l'accouchement.
• Contexte d'auto-immunité personnelle ou familiale fréquent.
• La présence d'anticorps anti-TPO pendant le premier trimestre de la grossesse ou en post-partum est un marqueur de risque.
• Risque de récidive pouvant aller jusqu'à 70 p. 100 après un premier épisode.

CLINIQUE

Les signes de thyrotoxicose sont généralement modestes et passent souvent inaperçus.

Il existe en général un petit goitre, ferme et indolore.

DIAGNOSTIC

Le dosage sérique des anticorps anti-TPO est positif dans 90 p. 100 des cas, et celui des anticorps anti-Tg dans 5 à 10 p. 100 des cas.

Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique, contrairement à ce qui est observée dans la thyroïdite subaiguë de De Quervain.

La scintigraphie à l'iode 123 est classiquement blanche à la phase de thyrotoxicose. Elle aide dans les cas où le diagnostic différentiel avec une maladie de Basedow est difficile (la fixation de l'iode est élevée dans ce dernier cas). En pratique, cet examen n'est pas réalisé chez les femmes qui allaitent car le lait maternel est contaminé par l'iode 123, par ailleurs la scintigraphie n'est, le plus souvent, pas indispensable au diagnostic.

ÉVOLUTION

L'évolution classique est triphasique, avec :

— une phase d'hyperthyroïdie (1 à 2 mois), qui passe souvent inaperçue ;

— puis une phase d'hypothyroïdie (biologique et/ou clinique) pouvant durer 4 à 6 mois ;

— enfin un retour à l'euthyroïdie.

L'évolution se fait vers un retour à l'euthyroïdie dans les trois quarts des cas en quelques semaines à quelques mois. Une hypothyroïdie définitive peut survenir dans les années qui suivent l'épisode dans environ 20 à 40 p. 100 des cas. Une surveillance annuelle de la TSH est donc recommandée.

TRAITEMENT

Les phases d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie étant modérée, un traitement est rarement nécessaire.

En cas de thyrotoxicose franche, des bêtabloquants peuvent être proposés. Les ATS sont inutiles.

En cas d'hypothyroïdie franche, un traitement par thyroxine peut être introduit. Ce dernier traitement sera interrompu au bout de 6

à 9 mois pour vérifier s'il existe une normalisation de la fonction thyroïdienne.

THYROÏDITE SILENCIEUSE

Elle représenterait 1 p. 100 des causes de thyrotoxicose.

CLINIQUE

La présentation est proche de celle de la thyroïdite silencieuse du post-partum :

— petit goitre indolore, homogène et ferme présent dans un cas sur deux ;

— signes de thyrotoxicose généralement modestes.

DIAGNOSTIC

Le dosage sérique des anticorps anti-TPO est positif dans 50 p. 100 des cas.

La scintigraphie à l'iode 123 est blanche à la phase de thyrotoxicose.

ÉVOLUTION

L'évolution clinique et le traitement sont identiques à celle de la thyroïdite silencieuse du post-partum. L'hypothyroïdie définitive concerne 20 p. 100 des patients.

THYROÏDITE AUTO-IMMUNE INDUITE PAR UN TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR

Le traitement immunomodulateur peut être à l'origine de thyroïdite auto-immune ayant pour conséquence soit une hypothyroïdie, soit une hyperthyroïdie. Dans le second cas, l'hyperthyroïdie peut être une

véritable maladie de Basedow ou une thyroïdite silencieuse. L'hypothyroïdie ne nécessite pas l'interruption du traitement immunomodulateur, mais une simple substitution par thyroxine. La prise en charge de l'hyperthyroïdie peut être plus complexe et conduire éventuellement un traitement radical en cas de maladie de Basedow, afin de traiter plus facilement la pathologie immune préexistante.

TERRAIN

- Traitement par immunomodulateur (interféron, interleukine).
- Antécédents personnels de pathologie auto-immune.
- Anticorps anti-TPO positifs.

DIAGNOSTIC

- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie possibles.
- Anticorps anti-TPO, voire anticorps antirécepteurs de la TSH positifs en cas de révélation d'une pathologie auto-immune préexistante.
- La scintigraphie à l'^{123}I montre une hyperfixation diffuse, en cas d'hyperthyroïdie due à une maladie de Basedow, révélée par le traitement immunomodulateur, ou une scintigraphie blanche lorsque le mécanisme est une thyroïdite compliquée d'hyperthyroïdie.

ÉVOLUTION

L'évolution d'une thyroïdite avec hyperthyroïdie peut se faire :

— vers un retour à la normale en 3 mois à l'arrêt du traitement ;

— selon un mode biphasique : hyperthyroïdie suivie par une phase d'hypothyroïdie définitive ou non après l'arrêt du traitement ;

— vers une hyperthyroïdie/hypothyroïdie définitive malgré l'arrêt du traitement (surtout si les anticorps anti-TPO sont élevés au début du traitement).

REMARQUES

En cas de traitement par interféron, il est recommandé de doser systématiquement les anticorps anti-TPO et la TSH :

— avant l'instauration du traitement ;

— tous les 3 mois pendant le traitement ;

— 6 mois après l'arrêt du traitement.

Chapitre 34

Maladie de Still de l'adulte

Christian Pagnoux

Décrite en 1897 par Still (forme systémique d'arthrite chronique juvénile), puis individualisée par Bywaters en 1971, la maladie de Still de l'adulte est une affection rare qui touche principalement le sujet jeune, entre 16 et 40 ans dans trois quarts des cas. Son incidence a été évaluée entre 0,16 et 1 pour 100 000 par an, avec une légère prépondérance féminine, sans distinction ethnique, ni agrégation familiale. L'origine de la maladie reste inconnue. Aucune corrélation significative avec le système HLA (*human leucocyte antigen*) n'est retenue. Des hypothèses infectieuses ont été suggérées, mais non confirmées.

Les signes cliniques et biologiques peuvent être très évocateurs, correspondant aux critères de classification qui ont été proposés par certains auteurs (Tableau 34-I). Cependant, la maladie de Still reste un diagnostic d'élimination.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

FIÈVRE

Elle est élevée (supérieure à 39 °C) mais intermittente, avec des pics survenant surtout en fin de journée et un retour à l'apyrexie entre ceux-ci, la plupart du temps. Elle s'accompagne de tachycardie et évolue sur plusieurs jours, voire semaines ou mois. Des tableaux de fièvre prolongée, avec altération de l'état général, ont été décrits.

Tableau 34-I **Critères de classification de la maladie de Still de l'adulte, d'après Fautrel et al. (2002) et Yamaguchi et al. (1992).**

Critères de Fautrel et al.
Critères majeurs
Fièvre hectique ≥ 39 °C
Arthralgies
Érythème fugace
Pharyngite
Polynucléose neutrophile ≥ 80 p. 100
Ferritine glycosylée ≤ 20 p. 100
Critères mineurs
Rash maculopapuleux
Leucocytose ≥ 10 000/mm^3
Maladie de Still si
≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 mineurs
Sensibilité : 80,6 p. 100, spécificité : 98,5 p. 100
Critères de Yamaguchi et al.
Critères majeurs
Fièvre ≥ 39 °C pendant > 1 semaine
Arthralgies depuis > 2 semaines
Éruption cutanée typique(1)
Leucocytose ≥ 10 000/mm^3 avec ≥ 80 p. 100 de polynucléaires neutrophiles
Critères mineurs
Douleurs pharyngées
Adénopathies et/ou splénomégalie(2)
Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde(3)
Perturbation du bilan hépatique(4)
Critères d'exclusion
Infections (sepsis, infection à EBV…)
Néoplasies (lymphomes…)
Maladies systémiques (PAN, PR…)
Maladie de Still si
≥ 5 critères, dont ≥ 2 majeurs, en l'absence de critère d'exclusion
Sensibilité : 79,2 p. 100, spécificité : 93,8 p. 100

EBV : virus d'Epstein-Barr ; PAN : périartérite noueuse ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

(1) Éruption maculeuse ou maculopapuleuse non prurigineuse, rose saumon, généralement fugace (contemporaine des poussées fébriles).

(2) Adénopathies significatives et d'apparition récente et/ou splénomégalie confirmée par la palpation ou l'échographie.

(3) Négativité des tests usuels de dépistage des facteurs rhumatoïdes IgM et des anticorps antinucléaires par immunofluorescence.

(4) Élévation des transaminases, après exclusion d'une toxicité médicamenteuse ou d'une autre cause.

ATTEINTE ARTICULAIRE

Elle est constamment retrouvée au cours de l'évolution de la maladie, mais d'apparition parfois tardive. Elle se présente sous la forme de polyarthralgies inflammatoires ou surtout d'arthrites avec synovite et épanchement articulaire, qui touchent les grosses articulations (genoux, chevilles, poignets, épaules), mais aussi les petites (interphalangiennes distales), de façon symétrique et fixe. Les signes articulaires sont également plus marqués lors des pics fébriles. Les radiographies ne montrent, au moins au début de la maladie, aucune déformation ni érosion osseuse. Le liquide articulaire est inflammatoire, en rapport avec une synovite sans caractère histologique spécifique.

ÉRUPTION CUTANÉE

Faite de macules ou maculopapules rosées (couleur « rose saumon »), non prurigineuses, principalement sur le tronc et les racines des membres, elle est fugace (évanescente) puisqu'elle apparaît durant les pics fébriles et disparaît lors du retour à l'apyrexie. Le visage, les paumes des mains et les plantes des pieds sont parfois atteintes. La biopsie cutanée est peu contributive (inflammation périvasculaire et œdème aspécifique). Un dermographisme est également fréquent, du moins dans certaines séries.

SIGNES OROPHARYNGÉS

Des douleurs pharyngées et/ou une authentique pharyngite érythémateuse sont signalées par plus de la moitié des patients au début des poussées de la maladie, sans mise en évidence de germes au prélèvement de gorge.

ADÉNOPATHIES ET SPLÉNOMÉGALIE

Notées chez plus d'un malade sur deux, il s'agit surtout d'adénopathies superficielles, cervicales, souvent douloureuses et peu inflammatoires, dont la biopsie ne retrouve qu'un aspect d'adénite réactionnelle. Des adénopathies profondes sont possibles, elles sont alors à biopsier pour écarter une hémopathie. La présence de nécrose fait évoquer un syndrome de Kikuchi-Fujimoto. Une splénomégalie modérée est notée chez 40 p. 100 des patients, ainsi que parfois une hépatomégalie.

AUTRES ATTEINTES

• *Myalgies* diffuses lors des poussées avec parfois ascension des créatines phosphokinases (CPK) à 2 à 3 fois la normale.

• *Douleurs abdominales* diffuses, liées à une inflammation péritonéale aseptique.

• *Atteinte hépatique* : une hépatomégalie est notée chez 40 p. 100 des patients. Une cytolyse par inflammation portale peut être retrouvée. Elle peut s'aggraver (ou apparaître) sous traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), responsables de quelques cas de décès par hépatite fulminante suite à une nécrose hépatocytaire massive, plus ou moins associée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

• *Atteinte pulmonaire* : un épanchement pleural exsudatif, uni- ou bilatéral, peut être noté, de même qu'un syndrome interstitiel transitoire à la radiographie de thorax. L'évolution vers une fibrose interstitielle est rare mais possible.

• *Atteinte cardiaque* : une péricardite, éventuellement avec tamponnade, peut survenir. La tachycardie est quasi constante chez les patients lors des pics fébriles, mais aussi en dehors, témoignant peut-être d'une atteinte myocardique a minima. En cas d'atteinte plus sévère, une insuffisance cardiaque congestive peut apparaître.

• Plus rarement, des syndromes secs oculaires, des uvéites, des épisclérites, des méningo-encéphalites et des atteintes des paires crâniennes ont été rapportés.

SIGNES BIOLOGIQUES

HYPERLEUCOCYTOSE ET SYNDROME INFLAMMATOIRE

• Hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles, supérieure à 10 000/mm^3 chez plus de 90 p. 100 des patients, et souvent très élevée, jusqu'à 80 000/mm^3.

• Il s'y associe un *syndrome inflammatoire biologique* avec anémie, hypoalbuminémie, hyper-α_2-globulinémie et élévation de la protéine C réactive (CRP), souvent supérieure à 100 mg/l. Une leuconeutropénie, isolée ou avec anémie et thrombopénie, peut être notée et doit faire envisager un syndrome d'hémophagocytose ou une micro-angiopathie thrombotique secondaires.

ÉLÉVATION DE LA FERRITINÉMIE

Cette élévation, expliquée par le syndrome inflammatoire, par l'éventuelle cytolyse hépatique et/ou par une activation macrophagique, est

souvent importante, à plus de 4 fois la normale chez 67 p. 100 des patients. Elle survient lors des poussées, avec un retour à un taux normal en dehors de celles-ci.

DIMINUTION DE LA FORME GLYCOSYLÉE DE LA FERRITINE

La forme glycosylée représente à l'état physiologique 60 à 80 p. 100 de la ferritine circulante. Au cours de la maladie de Still, cette fraction apparaît diminuée pendant les poussées, mais aussi durant les phases de rémission, à moins de 20 p. 100. La spécificité de la combinaison hyperferritinémie supérieure à 5 N + fraction glycosylée inférieure à 20 p. 100 est de 93 p. 100 pour la maladie de Still (sensibilité : 43 p. 100). Une diminution de la fraction glycosylée de la ferritine est possible au cours de tout syndrome d'activation macrophagique, notamment infectieux.

AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

Une protéinurie minime est possible lors des poussées fébriles.

Une cytolyse hépatique est à rechercher. Elle est fréquente et peut contre-indiquer les AINS si elle est majeure. Des cas d'hépatite fulminante ont été rapportés.

Un bilan de coagulation doit être effectué, car une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une micro-angiopathie thrombotique peuvent aussi compliquer la maladie.

Les autres examens visent à écarter un diagnostic différentiel (infection, néoplasie, lymphome, rhumatisme inflammatoire type polyarthrite rhumatoïde ou lupus).

ÉVOLUTION

Le nombre et la sévérité des poussées sont variables et imprévisibles. Des formes aiguës graves peuvent survenir, avec CIVD, syndrome d'activation macrophagique, hépatite cytolytique ou micro-angiopathie thrombotique.

Sans traitement, l'évolution vers la *chronicité* est la règle. Sous traitement, plusieurs profils évolutifs sont possibles, chacun concernant environ un tiers des patients :

— une seule poussée systémique et articulaire ;

— plusieurs poussées systémiques et articulaires aiguës (forme polycyclique), entrecoupées de plusieurs semaines ou années ;

— une ou plusieurs poussées systémiques avec développement d'une atteinte articulaire chronique, éventuellement destructive (atteinte prédilective des interphalangiennes distales, des os du carpe et du tarse, puis des hanches et des genoux, avec risque d'ankylose). L'évolution vers une amylose secondaire de type AA est rare, mais décrite.

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution de la maladie.



TRAITEMENT

Il est à visée symptomatique, puis fonctionnelle en cas d'atteinte articulaire chronique.

ANTI-INFLAMMATOIRES

L'aspirine est parfois recommandée, à des doses de 3 à 12 g/j, en prises fractionnées, mais a été incriminée dans certains cas d'avoir entraîné une CIVD d'évolution fatale. Les *AINS*, l'*indométacine* en premier lieu, sont donc souvent préférés, toujours en prises fractionnées (4 fois/j) et avec une surveillance du bilan hépatique et de l'hémostase (risque d'hépatite, potentiellement fulminante). La réponse aux AINS est estimée à 20 p. 100.

CORTICOÏDES

La *prednisone* à 0,5-1 mg/kg/j est nécessaire chez plus de 60 p. 100 des patients pour contrôler les signes de la maladie, en prises fractionnées dans la journée (en 3 à 4 prises quotidiennes parfois). Les bolus intraveineux sont réservés aux formes aiguës ou viscérales graves. Très efficaces sur les signes systémiques et articulaires aigus, les corticoïdes n'empêchent pas l'évolution des formes chroniques articulaires. La durée du traitement n'est pas codifiée. La dose initiale doit être maintenue 4 à 6 semaines, diminuée ensuite sur quelques semaines jusqu'à un palier de 15-20 mg/j, puis de façon plus progressive.

AUTRES TRAITEMENTS ET IMMUNOSUPPRESSEURS

Par analogie avec la polyarthrite rhumatoïde, d'autres traitements ont été essayés dans les formes chroniques ou résistantes aux AINS et aux corticoïdes. En pratique, environ la moitié des patients ont ou

auront besoin d'un autre traitement pour contrôler de façon durable leur maladie.

Le *méthotrexate* est le plus utilisé, à la dose de 7,5-15 mg/sem, avec un taux de réponse estimé à plus de 50 p. 100 et avec un risque de toxicité hématologique bien connu.

Les *immunoglobulines polyvalentes* seraient efficaces chez plus de la moitié des patients réfractaires aux AINS (4 à 6 cures de 2 g/kg toutes les 4 semaines), mais avec un taux de rechute à de l'ordre de 25 à 30 p. 100 ensuite.

Depuis 2010, plusieurs publications ont souligné la place potentielle des *anti-IL-1* (anakinra, 100 mg/j) ou des anti-TNF-α (infliximab 3 mg/kg, étanercept 50 mg tous les 7 jours ou adalimumab 40 mg tous les 14 jours) et, plus récemment, des *antirécepteurs de l'IL-6* (tocilizumab 8 mg/kg/mois) dans les cas les plus réfractaires.

La place des autres traitements est moins bien définie (colchicine, utilisée par certains en prévention de l'amylose, sels d'or, D-pénicillamine, hydroxychloroquine, sulfasalazine, thalidomide, ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, léflunomide, rituximab).

POUR EN SAVOIR PLUS

1. FAUTREL B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008, *22* : 773-792.
2. FAUTREL B, ZING E, GOLMARD JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine, 2002, *81* : 194-200.
3. RIERA E, OLIVÉ A, NARVÁEZ J et al. Adult onset Still's disease : review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol, 2011, *29* : 331-336.
4. SABNIS GR, GOKHALE YA, KULKARNI UP. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis : efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. Semin Arthritis Rheum, 2011, *40* : 365-368.

Chapitre 35

Maladies chroniques inflammatoires de l'intestin

Boyan Christoforov

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) comportent la *maladie de Crohn* (MC), la *rectocolite hémorragique* (RCH) et les *colites indéterminées* (CID). Par commodité, on décrit avec elles les *colites microscopiques* (CM). Similitudes et parentés abondent entre MC et RCH au point de permettre une description commune pour certains aspects.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence estimée des MICI en France est de 160 pour 100 000 dont 100 MC et 60 RCH. Cela représente approximativement 100 000 patients. Dans le monde, il existe un gradient Nord/Sud et Ouest/Est en partant des pays du nord de l'Europe et des États-Unis. Les personnes de peau noire sont relativement épargnées. La MC est légèrement plus fréquente chez la femme, la RCH prédomine de peu chez l'homme. L'âge habituel de début pour les deux maladies se situe entre 20 et 40 ans, avec, pour la MC, un petit pic entre 50 et 60 ans. Il existe des formes pédiatriques.

PHYSIOPATHOLOGIE

La véritable cause des MICI demeure inconnue. En revanche, on connaît de nombreux facteurs qui contribuent à leur apparition. Les

hypothèses sont nombreuses et complexes. Elles ne peuvent être exposées en détail ici. Les facteurs étiologiques sont de trois ordres : immunologiques, environnementaux et génétiques.

FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

L'hyperperméabilité de la muqueuse intestinale entraîne la pénétration dans la muqueuse d'antigènes qui provoquent et entretiennent, par une cascade d'événements, l'activation des cellules de la réponse immunitaire. L'activation d'une multitude de cytokines se produit. Survient alors une rupture de l'équilibre entre les cytokines inflammatoires TNF-α et IL-1, d'une part, et les cytokines anti-inflammatoires, d'autre part. Des effets d'inflammation locale et systémique apparaissent. L'équilibre de cytokines immunorégulatrices est modifié, la synthèse de plusieurs chimioquines pro-inflammatoires, au premier rang desquelles figure l'IL-8, est accrue. De l'analyse de ces phénomènes sont nées des indications thérapeutiques d'agents anti-TNF.

FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

L'intervention des facteurs d'environnement est suggérée par les variations de fréquence selon les pays, et par l'augmentation dans le temps du nombre des cas. Une opinion commune, non scientifiquement démontrée, consiste à penser que les MICI sont favorisées par les progrès de l'hygiène et la réduction des pathologies infectieuses de l'enfance. Le seul élément dont l'influence est démontrée est le tabagisme. Il augmente la susceptibilité envers la MC et en accroît la sévérité. En revanche, dans la RCH, l'absence de tabagisme et plus encore l'arrêt du tabac sont des facteurs aggravants. Les antécédents d'appendicectomie pour appendicite véritable constituent un facteur de protection relatif contre la RCH. Ni la nature de l'alimentation, ni le mode de vie, ni les facteurs psychologiques (longtemps tenus pour essentiels) ne semblent jouer un rôle significatif.

Le rôle du microbiote intestinal semble important. Les patients atteints de MICI possèdent des flores intestinales différentes des sujets sains. Les travaux de recherche portent sur l'interaction entre le microbiote et les cellules intestinales. En revanche, aucun germe particulier n'est incriminé.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Les formes familiales sont connues. La fréquence élevée des MICI chez les juifs Ashkénazes est également connue. Le risque relatif de

contracter une MICI pour un parent est de 8 à 10. Sur le plan génétique de nombreuses associations avec des molécules HLA sont connues. Le nombre des gènes candidats est actuellement de 71 pour la maladie de Crohn et de 47 pour la RCH. La protéine NOD2 est créditée d'un rôle important. Des maladies auto-immunes se rencontrent plus fréquemment chez les patients atteints de MICI et chez leurs parents La découverte d'un cas de MICI ne justifie pas d'enquête génétique à des fins de diagnostic ou de thérapeutique préventive.

RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

ANATOMOPATHOLOGIE

Macroscopiquement, c'est une atteinte continue de la muqueuse débutant au niveau du rectum et se terminant par une limite nette. L'atteinte est rectosigmoïdienne dans la moitié des cas. Une fois sur cinq, elle dépasse l'angle colique gauche et l'on parle alors de *pancolite*. Les lésions sont au minimum une rougeur de la muqueuse qui saigne au contact. Les formes plus sévères comportent des ulcérations, et les formes graves s'accompagnent d'un décollement de la muqueuse. Les formes anciennes ont des pseudo-polypes cicatriciels et peuvent comporter des sténoses.

Au microscope, il existe des signes d'inflammation à prédominance muqueuse, mais on ne connaît aucun aspect spécifique.

CLINIQUE

La présence de sang dans les selles est un élément constant. Selon la sévérité et l'étendue des lésions, les selles peuvent être moulées ou liquides, rares ou très fréquentes. Des douleurs abdominales accompagnent les formes sévères. L'examen clinique est souvent normal. Seules les formes graves comportent des douleurs abdominales et des signes généraux : fièvre, pâleur, asthénie, tachycardie, anémie, hypoprotéinémie. La classification de Montréal classe les lésions selon la localisation, l'étendue et la sévérité. Des classifications existent selon les types d'aspects endoscopiques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif repose sur les examens morphologiques. Les anomalies biologiques sont en effet peu spécifiques : anémie, syn-

drome inflammatoire. La présence de pANCA possède une sensibilité de 60 à 90 p. 100 et une spécificité de 70 à 90 p. 100 en faveur de la RCH. La calprotectine est une protéine dont la présence dans les selles affirme l'existence d'une inflammation. Elle peut être utilisée pour éliminer l'organicité.

Le diagnostic repose sur les données macroscopiques de l'iléocoloscopie. La radiographie de l'abdomen n'est utile qu'en cas de suspicion de colectasie, le lavement baryté n'a pas d'indication.

Le *diagnostic différentiel*, lors de la première poussée, est celui des colites aiguës bactériennes, parasitaires, virales ou médicamenteuses. Le contexte peut être suggestif : épidémie, voyage, immunodépression, homosexualité masculine. L'aspect endoscopique peut être identique. La reconnaissance fait appel aux examens coprologiques, à l'examen et à la culture des biopsies. En cas d'incertitude, le recours à un traitement antibiotique ou anti-amibien est possible. La MC colique constitue un autre problème de diagnostic (*voir* plus loin). Dans près de 10 p. 100 des cas, il n'y a aucun argument pour l'une ou l'autre des maladies, on parle alors de colite indéterminée (CID). Sur le plan pratique, cette incertitude est sans gravité, car le traitement initial est identique. À distance de la première poussée, le diagnostic initial peut être reconsidéré dans près de 10 p. 100 des cas, essentiellement au profit de la MC.

SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE, FORMES GRAVES

Il existe un très petit nombre de formes graves qui compromettent le pronostic vital soit par l'atteinte massive de l'état général, soit par la survenue d'une complication sévère : colectasie, perforation ou hémorragie massive. Un certain nombre d'indices permet d'apprécier la gravité de la situation. Ils font appel à l'évaluation des signes généraux et à l'état local de la muqueuse (larges décollements). Dans ces cas, il importe de confier le patient à une équipe expérimentée. Après une courte corticothérapie, l'absence d'amélioration significative constitue une indication à la colectomie.

ÉVOLUTION

Il est exceptionnel que la poussée demeure unique. La plupart du temps l'évolution de la RCH est faite de poussées entrecoupées de rémissions. Le traitement raccourcit les premières et accroît la durée des secondes. Dans certaines formes, le traitement courant ne procure pas de rémission, elles sont dites chroniques continues. Au gré des poussées, dans près de la moitié des cas, l'atteinte s'étend dans côlon vers la droite.

PRONOSTIC ET QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie est altérée au moment des poussées, presque normale lors des rémissions. Les malades éprouvent des difficultés psychologiques au même titre que tous les patients souffrant de pathologies chroniques. L'espérance de vie est proche de celle de la population générale avec un petit pic de surmortalité au cours des premières années d'évolution.

COMPLICATIONS

Les pancolites aiguës sévères peuvent se compliquer de colectasie. Les antidiarrhéiques opiacés et l'hypokaliémie favorisent cette complication. Dans un tableau général catastrophique apparaît une dilatation massive du côlon transverse. Il s'agit d'un état préperforatif. Les perforations spontanées et les hémorragies massives sont des complications très rares.

CANCER RECTOCOLIQUE

Le cancer rectocolique est la complication la plus importante de la maladie. Les facteurs favorisants sont l'ancienneté de la maladie, le début dans l'enfance, la topographie de pancolite et l'existence d'une cholangite sclérosante primitive. La prise prolongée de salicylés constitue un facteur de protection. Une dysplasie, classée de modérée à sévère, précède l'apparition du cancer. Celui-ci peut être multicentrique. Son pronostic est identique à celui des autres dysplasies précancéreuses rectocoliques.

Il existe *deux stratégies de prévention*. La première est la pratique régulière de coloscopies de dépistage. Il faut faire de très nombreuses biopsies (jusqu'à 33 par coloscopie). La détection des dysplasies requiert une expérience importante de la part de l'anatomopathologiste. L'autre stratégie, plus réaliste, est la pratique large de la colectomie totale dans tous les cas de pancolite.

MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES

Elles sont communes à la RCH et à la MC. Les manifestations extradigestives affectent 20 à 30 p. 100 des malades atteints de MICI. Certaines sont liées à l'activité des MICI, d'autres ne le sont pas. Elles sont plus fréquentes dans les atteintes coliques étendues.

Atteintes ostéo-articulaires

Rhumatisme périphérique

Il s'agit de manifestations contemporaines des poussées de colite. Les arthralgies, rarement les arthrites, atteignent les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes, les hanches et les épaules. Elles guérissent sans séquelles. La sacro-iliite est fréquente, douloureuse ou asymptomatique. Elle est indépendante des poussées de colite et n'évolue pas vers une pelvispondylite.

Déminéralisation osseuse

RCH et MC comportent très souvent une ostéopénie. Les causes en sont pour les deux maladies la résorption osseuse provoquée par les cytokines pro-inflammatoires, le rôle ostéopéniant des corticoïdes et pour la MC la malabsorption vitaminocalcique due aux lésions du grêle.

Manifestations cutanéomuqueuses

L'érythème noueux apparaît au cours des poussées et ne possède aucune signification pronostique. Le pyoderma gangrenosum est rare et relève de la corticothérapie locale. La survenue d'une aphtose buccale lors d'une poussée de MICI n'est pas rare.

Manifestations oculaires

Les épisclérites sont fréquentes, douloureuses et bénignes. Les uvéites antérieures surviennent dans 70 p. 100 des cas chez des porteurs de l'antigène HLA-B27. La cataracte et le glaucome sont favorisés par la corticothérapie.

Cholangite sclérosante primitive

La cholangite sclérosante primitive (CSP) survient dans 2 à 8 p. 100 des MICI, essentiellement des pancolites de la RCH, plus souvent chez l'homme et chez les porteurs de pANCA. Cliniquement, la maladie peut être longtemps ignorée chez un sujet souffrant de RCH. Ailleurs, la découverte de la CSP peut conduire à diagnostiquer une RCH totalement asymptomatique. La maladie est longtemps réduite à une cholestase biologique. Le diagnostic est fait à l'aide de l'imagerie IRM.

L'évolution se fait vers des épisodes d'angiocholite et la survenue d'une cirrhose. Il existe un double risque oncologique : possibilité

d'un cholangiocarcinome et risque accru du fait de la CSP d'adénocarcinome colique. La constatation d'une CSP chez un sujet jeune atteint de RCH peut conduire au choix d'une colectomie totale et d'une transplantation hépatique précoce.

TRAITEMENT

Objectifs des traitements médicamenteux des MICI

Jusqu'à ces dernières années, pour la RCH comme pour la MC, l'ambition du traitement était la disparition des troubles cliniques et biologiques, quel que soit l'état de la muqueuse. Par analogie, avec les lésions des rhumatismes inflammatoires, la *restitutio ad integrum* est actuellement souhaitée. Elle a l'ambition de faire disparaître les lésions et d'effacer le risque de survenue d'un cancer épithélial. Cet objectif implique le recours à des doses de médicaments plus fortes et à des durées de traitement supérieures. Une surveillance endoscopique plus fréquente est requise. Le recours à des thérapeutiques immunosuppressives puissantes comporte des risques infectieux et oncologiques non négligeables, en particulier sous la forme de lymphomes. Il faut espérer que l'exploitation des protocoles expérimentaux en cours permettra de conclure le débat.

Médicaments

Salicylés

Les salicylés possèdent une action topique. Il faut les délivrer au contact de la muqueuse soit par voie basse (suppositoires pour le rectum, lavements jusqu'à l'angle colique gauche), soit grâce à des artifices galéniques (molécules à clivage tardif, microsphères libérant lentement les produits dans le côon). La mésalazine (5-amininosalicylate ou 5-ASA) et l'olsalazine sont les principaux produits utilisés. La sulfasalazine est peu prisée en raison du risque d'intolérance de l'un de ses composants, un sulfamide, la sulfapyridine.

Les complications thérapeutiques sont rares : diarrhée, pancréatites hépatites néphropathie tubulo-interstitielle (nécessité de doser la créatinine tous les six mois).

Glucocorticoïdes

Ils peuvent être donnés par voie locale dans les formes basses. Il faut préférer les stéroïdes topiques (tixocortol, béclométasone,

budésonide) aux corticoïdes classiques qui exercent des effets systémiques. Dans les formes étendues, on recourt à la prednisone ou à la prednisolone par voie orale en débutant à la dose de 1 mg/kg/j. Il convient de réduire autant que possible les effets délétères des corticoïdes en réduisant les doses dès que possible et en prévenant les conséquences osseuses par du calcium, de la vitamine D et des bisphosphonates.

Immunosuppresseurs

L'*azathioprine* à la dose de 2 à 3 mg/kg et la *6-mercaptopurine* (6 MP) à la dose de 1,5 mg/kg ont une efficacité certaine, mais moindre que dans la MC. Leur effet est établi après 2 à 3 mois de traitement. Une intolérance à ces médicaments n'est pas rare (10 p. 100 des cas). La plus grave est due à une hétérogénéité génétique de l'activité de la thiopurine-méthyl-synthétase (TPMT) qui frappe 1 p. 1000 de la population. En cas de déficit, on assiste à une myélotoxicité d'apparition rapide. Tardivement peut se constituer une dysmyélopoïèse. Les autres complications sont rares : pancréatites, hépatites. La grossesse est possible.

Le *méthotrexate* est efficace, seul ou associé à un anti-TNF. Il interdit la procréation. La *ciclosporine* est l'indication des formes sévères cortico-résistantes, à la dose de 2 à 4 mg/kg. La fréquence des effets indésirables de ce produit en rend l'utilisation difficile sur de longues durées. En cas d'immunosuppression sévère la prévention de la pneumocystose est impérative.

Anti-TNF

Comme dans la MC, les anti-TNF, essentiellement l'infliximab, se sont révélés efficaces (*voir* plus loin).

Traitement chirurgical

À la différence de la MC qui peut récidiver sur n'importe quel segment du tube digestif, la RCH est guérie par la colectomie totale. Deux interventions sont possibles. La plus utilisée est la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale et création d'un réservoir iléal. Elle nécessite une grande expérience de la part du chirurgien.

Sa principale complication est la survenue de pochite dont le traitement est difficile. La colectomie totale avec anastomose iléorectale est la seule alternative chirurgicale. Elle a l'inconvénient de laisser en place le rectum qui peut être le siège d'un adénocarcinome. Elle requiert une surveillance régulière du rectum.

Indications thérapeutiques

Traitement de la poussée

Les *formes distales* (rectosigmoïde, côlon gauche) relèvent d'un traitement local par suppositoires et/ou lavements de salicylés associés ou non à des salicylés per os. Les *formes étendues peu sévères* justifient un traitement par voie générale : salicylés ou plus souvent corticoïdes. La diminution des doses de corticoïdes débutera une semaine après la mise en rémission clinique. Les *poussées graves* relèvent de l'hospitalisation dans un centre possédant une expérience étendue dans le domaine. On se donne 5 à 7 jours de traitement médical avant de recourir à la chirurgie. Stéroïdes parentéraux et locaux, correction de l'anémie et des troubles électrolytiques obtiennent une amélioration dans 40 à 70 p. 100 des cas. En cas d'amélioration, un traitement immunosuppresseur par azathioprine est débuté parallèlement à la corticothérapie.

Prévention des récidives

L'efficacité des traitements préventifs des récidives est prouvée. On a recourt, le plus souvent, aux *salicylés*, parfois à l'*azathioprine*. Le traitement préventif est administré de façon indéfinie. Les formes chroniques actives, c'est-à-dire n'ayant pas de rémission ou corticodépendantes à une dose élevée, relèvent de la chirurgie.

Les colites indéterminées (CID) sont traitées comme les RCH.

MALADIE DE CROHN

ANATOMOPATHOLOGIE

La maladie de Crohn (MC) peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus ainsi que la région péri-anale et vulvaire. Il existe d'exceptionnelles formes extradigestives. À côté des lésions macroscopiques peuvent exister des localisations microscopiques. Schématiquement, 50 p. 100 des atteintes sont iléocoliques, 30 p. 100 jéjuno-iléales et 20 p. 100 coliques pures. Les atteintes de la muqueuse sont volontiers discontinues, comportant des aphtes, des ulcérations, des fissures, des boursouflures. Les lésions sont transmurales, épaississant la paroi, atteignant le mésentère. Elles comportent des abcès, des fistules qui peuvent s'ouvrir dans des segments digestifs voisins, dans le vagin, dans les voies urinaires ou sur la peau. Des sténoses surviennent fréquemment.

Histologiquement, les seules lésions quasi spécifiques sont les granulomes faits de cellules épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse que l'on trouve dans un tiers des biopsies et dans deux tiers des pièces d'exérèse.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations digestives sont polymorphes. La diarrhée, sanglante ou non, est très fréquente. Les douleurs sont d'intensité variable pouvant, quand il y a une sténose, prendre la forme d'un syndrome de König : obstruction suivie d'une débâcle. Les formes atteignant le grêle associent douleurs et diarrhée, les formes coliques étendues ressemblent à la RCH. Les signes généraux sont constants : amaigrissement, fébricule, syndrome inflammatoire biologique. L'examen clinique peut découvrir des zones douloureuses et percevoir des masses. L'existence de lésions anopérinéales actuelles ou anciennes (fissures, fistules, sténoses) est à rechercher de principe.

IMAGERIE

L'iléocoloscopie permet de reconnaître les formes rectocoliques et termino-iléales. La visualisation du grêle se fait de préférence par entéro-IRM. À la place du plissement muqueux apparaissent des ulcérations, des sténoses et des compressions. La tomodensitométrie (entéroscanner) est à éviter en raison de l'irradiation. Le transit baryté du grêle possède le même inconvénient.

BIOLOGIE

Elle dépend de la sévérité de la poussée. L'existence d'un syndrome inflammatoire est quasi constante, mesuré par l'élévation de la protéine C réactive (CRP). L'examen bactériologique et parasitologique des selles est fait de principe, son résultat est négatif. Les autres anomalies traduisent l'ampleur de la dénutrition : hypo-albuminémie, anémie, hypocalcémie et carences vitaminiques B et D.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif repose sur l'ensemble des éléments cliniques et morphologiques. La découverte de granulomes au sein des biopsies est quasi spécifique de la MC. La présence d'anticorps anti-

Saccharomyces cerevisiæ (ASCA) possède pour le diagnostic de MC une sensibilité de 60 p. 100 et une spécificité de 85 p. 100.

Le *diagnostic différentiel* pour les formes coliques se pose dans les mêmes termes que pour la RCH (*voir* plus haut). Dans les formes iléocæcales, on peut, lors d'une première poussée, discuter deux maladies : la yersiniose (coproculture et sérologie) et la tuberculose. Cette dernière est évoquée de principe chez les sujets originaires de régions à forte endémie tuberculeuse. Compte tenu de la nature des traitements de la MC, la confusion serait catastrophique.

COMPLICATIONS

Les syndromes occlusifs sont fréquents dans les formes sténosantes. Ils cèdent en général au traitement médical, mais leur répétition peut justifier le traitement chirurgical. Fistules et abcès sont des éléments habituels de l'évolution de la MC. La plupart sont asymptomatiques et relient les anses intestinales entre elles. Certaines sont apparentes : fistules anopérinéales, entérovésicales et entérovaginales. La survenue d'abcès profonds n'est pas rare, ce qui nécessite un repérage et une évacuation. Les perforations aiguës et les hémorragies massives sont exceptionnelles.

Le risque du cancer colique et rectal est analogue à celui de la RCH, mais les formes coliques étendues sont plus rares que dans cette dernière.

GRAVITÉ, ÉVOLUTION ET PRONOSTIC GÉNÉRAL

Comme pour la RCH, il existe des éléments de classification. La classification de Montréal, assez complexe, rend compte des divers aspects : localisation et sténoses. Il existe également des indices d'activité. Le plus connu est le CDAI (*Crohn's disease activity index*). Ils réunissent des éléments cliniques et biologiques simples. Leur utilité est grande pour le suivi de l'évolution ainsi que pour les études cliniques.

Les bras placebo des études cliniques ont permis de connaître l'évolution spontanée. La plupart du temps, la maladie évolue par poussées spontanément résolutives en 3 à 5 mois. Sous traitement, les poussées sont écourtées et les récidives prévenues. Comme pour la RCH, il existe des formes graves (rares) et des formes chroniques actives. Après chirurgie, les récidives sont fréquentes : 70 p. 100 de récidives endoscopiques et 20 p. 100 de récidives cliniques un an après l'intervention.

Comme pour la RCH, l'espérance de vie des patients est à peine inférieure à celle de la population de référence. La qualité de vie est en revanche réduite à la fois par les complications somatiques et par la crainte d'une aggravation des troubles.

TRAITEMENT

Traitement médical

Les médicaments sont pratiquement les mêmes que pour la RCH.

Le recours en début de poussée aux *antibiotiques* (métronidazole et fluoroquinolones) est fréquent, son efficacité est discutée en dehors des formes anopérinéales. Les cures doivent être brèves.

Les *salicylés* sont moins efficaces que dans la RCH. Parmi les *corticoïdes*, le budésonide (détruit au premier passage hépatique) tient une place importante.

Parmi les *immunosuppresseurs*, l'azathioprine est le médicament de base. Le méthotrexate est beaucoup plus utilisé que dans la RCH, à la dose initiale de 25 mg/sem en intramusculaire associé à l'acide folique les six jours où le méthotrexate n'est pas donné. Les complications du méthotrexate sont rares. Le risque d'hépatite est très faible, les pneumopathies sont rares mais sévères. La grossesse est contre-indiquée. La ciclosporine et la thalidomide sont moins souvent utilisées en raison des difficultés de leur maniement.

Parmi les *anticorps monoclonaux anti-TNF*, l'infliximab est un traitement majeur de la MC. Donné à la dose de 5 mg/kg en trois cures à 0, 2 et 4 semaines, il permet souvent de stopper une poussée grave. Ultérieurement, une administration bimestrielle est nécessaire. Réservé initialement aux formes sévères, son usage s'est largement étendu. Il présente un risque infectieux important, en particulier celui d'activer une tuberculose latente. Préalablement à son administration, un bilan minutieux est nécessaire pour écarter un risque infectieux. On l'associe souvent au méthotrexate. L'adalimumab est également utilisé. D'autres anticorps sont en cours de validation.

Traitement diététique

Lors des formes sévères nécessitant une hospitalisation, l'arrêt de l'alimentation orale et l'alimentation parentérale totale permettent une suspension de la maladie. Ce n'est qu'une solution temporaire, la MC reprenant son cours dès la reprise de l'alimentation orale. En dehors de cette situation, il est inutile de prescrire des régimes restrictifs.

Traitement chirurgical

Le risque de récidives post-opératoire limite les indications de la chirurgie. Les interventions drainent les abcès, résèquent certains blocs inflammatoires et suppriment avec économie les sténoses obstructives (stricturoplasties).

Indications thérapeutiques

Les *MC communes iléocoliques droites* relèvent des salicylés (4 g/j de mésalazine) ou du budésonide.

Pour les *formes rectocoliques* les indications sont des lavements de salicylés ou de corticoïdes. En cas d'échec, la corticothérapie générale par 0,6 à 1 mg/kg est efficace.

Les *formes chroniques actives* nécessitent la corticothérapie par voie générale en associant d'emblée un immunosuppresseur, azathioprine ou méthotrexate. La corticothérapie est arrêtée dès que possible, le traitement par azathioprine ou méthotrexate est poursuivi pendant au moins 4 ans. Les fistules et les formes résistantes aux immunosuppresseurs justifient le recours à l'infliximab, sans arrêter les immunosuppresseurs.

La prévention de la pneumocystose se justifie en cas d'immunodépression marquée.

Les *MC coliques très sévères* relèvent de la même stratégie thérapeutique que pour la RCH. Les indications de la chirurgie sont les occlusions à répétition, les abcès et les formes graves. La prévention des récidives après chirurgie justifie l'usage prolongé des immunosuppresseurs.

L'arrêt du tabac est impératif. La maladie thrombo-embolique est très fréquente au cours de la MC, il faut la prévenir de façon systématique. La prévention de la déminéralisation osseuse est indispensable.

MICI ET PROCRÉATION

L'existence d'une MICI en rémission ne contre-indique pas la grossesse et cette dernière ne favorise pas les poussées. Les risques de transmission de la maladie sont faibles. Aucun des traitements utilisés au long cours n'est contre-indiqué (il n'y a pas d'effet délétère sur la mère et l'enfant, ni d'effet tératogène) à l'exception du méthotrexate interdit chez la mère comme chez le père en raison du risque de tératogénèse.

COLITES MICROSCOPIQUES

Sous ce terme, on décrit deux affections, la *colite collagène* (CC) et la *colite lymphocytaire* (CL), très proches par leurs causes, leurs manifestations et leurs traitements. La *pathogénie* est auto-immune pour l'essentiel. Dans 20 à 40 p. 100 des cas, elles s'associent à des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdie, maladie cœliaque ou connectivites). Dans bon nombre de cas, on accuse un médicament : ranitidine, lanzoprazole, veinotoniques, simvastatine, AINS.

Cliniquement, il existe une diarrhée aqueuse, souvent invalidante, avec des risques d'incontinence. À la coloscopie, la muqueuse est normale, rarement œdématiée. Les anomalies sont purement histologiques : bande collagène sous-épithéliale d'épaisseur supérieure à 10 µm pour la colite collagène et augmentation significative des lymphocytes épithéliaux dans la colite lymphocytaire. Les anomalies sont plus marquées au niveau du côlon proximal. Il faut multiplier les prélèvements au cours de la coloscopie. Leur lecture doit être faite par un pathologiste averti, car les lésions sont difficiles à voir.

L'*évolution* se fait par poussées, la maladie s'éteint en 3 à 4 ans. Les formes bénignes répondent aux ralentisseurs du transit. L'efficacité des salicylés est modeste, le budésonide à la dose de 9 mg/j est le traitement le plus efficace, il expose peu aux complications habituelles de la corticothérapie. Le sous-salicylate de bismuth est actif, mais il est indisponible en France. Dans les formes sévères, la corticothérapie par voie générale, l'azathioprine, voire le méthotrexate ont été proposés. Bien entendu, il faut exclure les médicaments suspectés d'entretenir la maladie.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Baumgart C, William J, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet, 2012, *380* : 1590-1605.
2. Rambaud JC. Traité de gastro-entérologie, 2e éd. Paris, Flammarion-Médecine Sciences, 2005 : 599-690.
3. Satsanji J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease. Gut, 2006, *55* : 749-753.

Chapitre 36

Maladie cœliaque de l'adulte

Boyan Christoforov

La maladie cœliaque (MC) est plus connue chez les sujets de peau blanche, mais elle n'est pas exceptionnelle dans les autres ethnies. En Europe, la fréquence des formes symptomatiques est estimée à 1 pour 1 000 et celle des formes asymptomatiques ou latentes à 5 pour 1 000. Le sexe ratio femme/homme est de 2.

La MC est liée au complexe majeur d'histocompatibilité situé sur le bras court du chromosome 6. Les principales associations sont DQ2 (90 p. 100 des cas) et DQ8 (5 p. 100). Trente-neuf autres gènes non HLA sont impliqués. La prévalence familiale chez les parents au premier degré est d'environ 10 p. 100. Devant la découverte d'un cas, une enquête dans la proche famille est justifiée, à l'aide de tests sérologiques.

Le mécanisme de la maladie est complexe. Le gluten, protéine du blé, du seigle et de l'orge contient des prolamines telles que les gliadines et les gluténines, dont certaines deviennent toxiques. Les mécanismes d'acquisition de cette toxicité ne sont pas connus. La chronologie d'apparition des formes symptomatiques est également inexpliquée : dans l'enfance, au début de l'âge adulte ou lors de la 4e à la 6e décennie.

La toxicité s'exerce à des doses très faibles de gluten : 10 à 50 mg/j (une tranche de pain de 25 g contient 1,6 g de gluten) ; ses effets sont longs à se dissiper lors du régime sans gluten (RSG).

Le mécanisme des lésions est difficile à résumer. L'activation des lymphocytes T se fait dans la lamina propria. Il en résulte des sécrétions de cytokines, des lésions cellulaires ainsi qu'une hyperperméabilité vasculaire. Le volume de l'épithélium est réduit de 80 p. 100. Il n'y a pas de véritable atrophie, mais au contraire une hyperproduction cellulaire. La surface d'absorption est réduite, les mécanismes de la digestion et de l'absorption sont perturbés. Les lésions s'installent de façon aborale à partir du duodénum. Sous RSG, elles régressent en sens inverse en six mois à un an.

DES PRÉSENTATIONS CLINIQUES MULTIPLES

La plus connue est l'association d'une diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement et tableau de malabsorption complète : hypoprotéinémie, hypocalcémie, anémie ferriprive, carences vitaminiques D, B_9. La réalité quotidienne est plus variée et beaucoup de signes peuvent manquer. Signalons, par exemple, qu'un tiers des patients sont constipés et 37 p. 100 ont un surpoids. Il existe des présentations gastro-entérologiques avec nausées, ballonnement et douleurs abdominales. Le diagnostic d'intestin irritable est souvent porté. Le diagnostic est fait lors d'une anémie ferriprive, d'une ostéoporomalacie avec carence en vitamine D, d'une neuropathie et d'une hépatopathie inexpliquée. Rappelons que probablement 80 p. 100 des entéropathies au gluten sont asymptomatiques ou très peu parlantes.

DE TRÈS NOMBREUSES ASSOCIATIONS

La *dermatite herpétiforme* (DH) est une maladie sensible au RSG. Elle s'associe dans 70 p. 100 à une maladie cœliaque. En revanche, dans les groupes de patients atteints de maladie cœliaque, la dermatite herpétiforme est rare.

Les autres associations sont celles de maladies auto-immunes : endocrinopathies auto-immunes (diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto, maladie d'Addison), vascularite cutanée nécrotique, connectivites, syndrome de Gougerot-Sjögren, neuropathies centrales ou périphériques, arthrites inflammatoires, hépatites non spécifiques, hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante. Soixante-dix pour cent des hyposplénismes spontanés sont liés à la MC ; la forme la plus grave comporte une atrophie des ganglions mésentériques avec cavitation.

Une colite microscopique peut s'associer à la MC et compliquer le diagnostic.

DIAGNOSTIC

Il repose sur les tests sérologiques et la biopsie duodénale. Les tests sérologiques utiles sont au nombre de deux : les *anticorps anti-*

transglutaminases qui sont l'examen principal et les anticorps *anti-endomysium* qui constituent un test de confirmation. Leur sensibilité et leur spécificité avoisinent les 100 p. 100. Ce sont des anticorps IgA. En cas de déficit en IgA il faut rechercher des anticorps IgG, ce qui n'est pas du domaine courant. Sous RSG bien suivi, leur titre décroît significativement. La recherche d'autres anticorps est inutile. Les biopsies sont faites au niveau du duodénum sous-papillaire lors d'une endoscopie (l'aspect endoscopique est souvent évocateur). Il faut au minimum quatre prélèvements. Il existe une cotation histologique des atrophies.

La biopsie doit être refaite après un an de RSG pour constater la restauration. Il est inutile de la recommencer ensuite. L'étude morphologique du grêle (entéro-IRM) n'est utile qu'en cas de suspicion de lymphome.

Il faut distinguer la maladie cœliaque de l'*hypersensibilité au gluten*, d'ordre immunologique, et celle de l'*allergie au blé*. Ces deux entités relèvent de l'allergologie.

Enfin, des médecines plus ou moins « parallèles » prônent la suppression du gluten dans une multitude de troubles. Ces conseils sont en général sans fondement sérieux.

ÉVOLUTION

Sous RSG, les symptômes disparaissent en quelques semaines, et l'état nutritionnel s'améliore. La muqueuse duodénale est réparée en 6 à 12 mois. Les écarts de régime, même minimes (par exemple, médicaments dont l'enveloppe contient du gluten) entraînent des récidives complètes.

COMPLICATIONS

En dehors des complications liées à la malabsorption, la survenue de *lésions malign*es est le principal risque pour le patient atteint de la MC. La prévalence des lésions malignes au cours de la MC est de 8 à 15 p. 100. Pour moitié, il s'agit de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de siège intestinal, pour moitié d'adénocarcinomes de localisations variées. Par rapport à la population générale, la morbidité par affection maligne est multipliée par deux et la mortalité par trois. Le RSG réduit nettement le risque, surtout en matière de LNH.

Les *autres complications* sont :
— les ulcérations buccales (d'où le nom de sprue) ;
— les ulcérations du grêle ;
— la sprue réfractaire avec cavitation des ganglions mésentériques ;
— la sprue collagène (apparition d'une épaisse bande de collagène dans la lamina propria, accompagnant une résistance au traitement) ;
— la déminéralisation osseuse ;
— l'hyposplénisme ;
— des neuropathies centrales ou périphériques ;
— l'infertilité ;
— les avortements répétés ;
— les hépatopathies.

TRAITEMENT

En dehors de la compensation large et prolongée de toutes les carences (fer, calcium, magnésium, vitamines B_9, B_{12}, D) le traitement se résume au *régime sans gluten*. Il s'adresse aux MC symptomatiques. C'est un régime difficile à suivre. D'innombrables nutriments et médicaments contiennent du gluten. Il convient de lire attentivement toutes les étiquettes des aliments. Un suivi régulier par un diététicien compétent est indispensable.

De plus, le régime est pénalisant psychologiquement car le malade est en partie exclu de la vie sociale. Enfin, le RSG est coûteux (surcoût mensuel de 100 €) et incomplètement pris en charge par l'assurance maladie. Peu de patients arrivent à suivre parfaitement le RSG. Il faut conseiller l'adhésion à l'association des malades de MC.

Le *dépistage des affections malignes* est une préoccupation constante, surtout pour le LNH. L'examen clinique régulier et la pratique de l'entéro-IRM sont les éléments de la surveillance. Il n'y a pas de consensus sur la fréquence des bilans.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Association de malades atteints de MC : http://www.afdiag.org/
2. Bouhnik Y, Matuchanski C. Maladie cœliaque de l'adulte. *In* : JC Rambaud. Traité de gastro-entérologie, 2e éd. Paris, Flammarion-Médecine Sciences, 2005 : 415-431.
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. N Engl J Med, 2012, *367* : 2419-2426.
4. Portail des maladies rares et des médicaments orphelins : http://www.orpha.net/

VASCULARITES

Chapitre 37

Classification des vascularites

Loïc Guillevin

Connaître et classer les vascularites est la première étape de leur compréhension, conduisant à la meilleure décision thérapeutique. Les diverses classifications prennent en compte des critères cliniques, histologiques et pathogéniques. Plusieurs classifications ont été décrites, mais seules deux systèmes sont aujourd'hui utilisés, la classification de l'American College of Rheumatology [1, 2, 4, 5, 7] et la nomenclature de Chapel Hill [3].

DÉFINITION DES ANGÉITES ET GÉNÉRALITÉS

Il convient de séparer les *angéites nécrosantes* des *artérites à cellules géantes*. Ces deux groupes font partie d'un même cadre, celui des vascularites, mais les angéites nécrosantes ont pour lien histologique commun la présence, dans la média vasculaire, d'une nécrose fibrinoïde, alors que les angéites à cellules géantes n'en ont pas. Les vascularites à cellules géantes se caractérisent par une atteinte des tuniques de la paroi vasculaire et tout particulièrement par la destruction de la limitante élastique interne par les macrophages et par la présence de cellules géantes. La nécrose fibrinoïde est absente.

Trois éléments histologiques permettent le *diagnostic de vascularite nécrosante* : la nécrose fibrinoïde de la média vasculaire, une réaction inflammatoire périvasculaire, l'évolution vers la cicatrisation fibreuse.

La lésion histologique passe par deux stades principaux. Au stade précoce, on observe l'association de la nécrose fibrinoïde et du granulome inflammatoire, lorsqu'il existe. La nécrose prédomine à la partie interne de la média et parfois dans la couche sous-endothéliale. L'intima est épaissie et est le point de départ d'une thrombose. Le granulome inflammatoire est inconstant. Il est polymorphe, contient des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes. Au tout début, on observe des polynucléaires neutrophiles pycnotiques. La nécrose, lorsqu'elle est sectorielle et intéresse les vaisseaux de moyen calibre, peut être à l'origine de micro-anévrysmes détectables par imagerie (artériographie de préférence). Secondairement, les lésions évoluent vers une thrombose artérielle puis une fibrose.

Certaines angéites nécrosantes comme la périartérite noueuse ou la granulomatose avec polyangéite (Wegener) évoluent par poussées et l'on peut retrouver, sur les prélèvements, des lésions artérielles à des stades évolutifs différents. Le caractère segmentaire des lésions vasculaires est responsable des nouures qui se forment en zones lésées. Elles prédominent au niveau des bifurcations artériolaires. Tous les territoires artériels peuvent être touchés.

Selon la vascularite, le calibre et la nature des vaisseaux atteints varient. La périartérite noueuse (PAN) touche de façon prédominante les artères de moyen calibre alors que, dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (GEPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA) et l'angéite d'hypersensibilité, ce sont les artérioles, les capillaires et les veinules qui sont intéressés.

CRITÈRES DE CLASSIFICATION

Des critères de classification imparfaits mais pratiques ont été établis par l'American College of Rheumatology (ACR). Nous en reprenons un certain nombre sous forme de tableaux (Tableaux 37-I à 37-III) [1, 2, 4, 5, 7]. La classification qui paraît la plus pratique et la plus complète est la nomenclature de Chapel Hill (Tableau 37-IV et Figure 37-1) [3]. Elle a supplanté tous les autres systèmes de classification et a été revue en 2013.

ARTÉRITES À CELLULES GÉANTES

Les artérites à cellules géantes sont la maladie de Takayasu et l'artérite temporale de Horton. Elles touchent les artères de gros calibre. Elles sont abordées dans respectivement dans les chapitres 54 et 38.

Tableau 37-I **Périartérite noueuse : critères de l'American College of Rheumatology (1990).**

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 3 des 10 critères suivants permet le classement comme périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2 p. 100 et une spécificité de 86 p. 100 :
– amaigrissement > 4 kg
– livedo reticularis
– douleur ou sensibilité testiculaire
– myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs
– mono- ou polyneuropathie
– pression diastolique > 90 mmHg
– insuffisance rénale (urée > 400 mg/l ou créatininémie > 15 mg/l)
– marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)
– anomalies artériographiques (anévrysmes et/ou occlusions des artères viscérales)
– biopsie d'une artère de petit ou de moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle

Tableau 37-II **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) : critères de l'American College of Rheumatology (1990).**

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) avec une sensibilité de 85 p. 100 et une spécificité de 99,7 p. 100 :
– asthme
– éosinophilie sanguine ≥ 10 p. 100
– antécédents familiaux d'atopie
– infiltrats pulmonaires labiles
– douleur ou opacité sinusienne
– présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

VASCULARITES NÉCROSANTES

Toutes les classifications ont certaines limites. C'est notamment le cas pour la PAN et la PAM : la PAN touche les vaisseaux de moyen calibre et la PAM ceux de petit calibre, distinction que la

Tableau 37-III **Granulomatose avec polyangélite (Wegener) : critères de l'American College of Rheumatology (1990).**

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose avec polyangéite (Wegener) avec une sensibilité de 88,2 p. 100 et une spécificité de 92 p. 100 : – inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses) – anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes) – mono- ou polyneuropathie – sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres) – inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

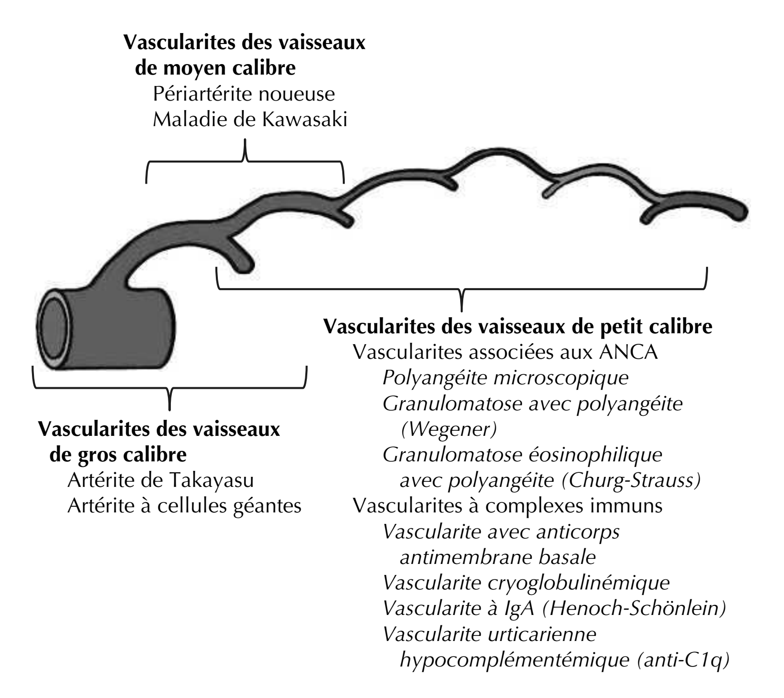


Figure 37-1 **Classification des vascularites selon la nomenclature de Chapel Hill [3].**

Tableau 37-IV **Nomenclature de Chapel Hill (révision 2013).**

Noms	Définitions de la nomenclature de Chapel Hill
Vascularites des vaisseaux de gros calibre	Vascularites touchant les artères de gros calibre, plus souvent que les autres vascularites. Les artères sont l'aorte et ses branches principales. Tout calibre d'artère est concerné
– artérite de Takayasu	Artérite, souvent granulomateuse, touchant de façon prédominante l'aorte et ses branches principales. Le début des signes survient habituellement avant l'âge de 50 ans
– artérite à cellules géantes	Artérite, souvent granulomateuse, touchant de façon prédominante l'aorte et ses branches principales, avec une prédilection pour les branches des artères carotides et vertébrales. L'artère temporale est habituellement touchée. Le début des signes se situe habituellement après 50 ans et est souvent associé à une pseudo-polyarthrite rhizomélique
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	Vascularites touchant de façon prédominante les artères de moyen calibre définies comme les principales artères viscérales et leurs branches. Toutes les tailles d'artères peuvent être concernées. Des anévrysmes inflammatoires et des sténoses sont habituels
– périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen calibre ou des petites artères, sans glomérulonéphrite ou vascularites des artérioles, des capillaires ou des veinules. Elles ne sont pas associées aux ANCA
– maladie de Kawasaki	Artérite associée à un syndrome ganglionnaire et cutanéomuqueux, prédominant sur les artères de moyen calibre et les petites artères. Les artères coronaires sont souvent intéressées. L'aorte et les gros vaisseaux peuvent être touchés. Habituellement la maladie survient chez les petits et grands enfants
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	Vascularites touchant de façon prédominante les vaisseaux de petit calibre définis comme les artères intraparenchymateuses, les artérioles, les capillaires et les veinules. Les vaisseaux de moyen calibre peuvent être affectés
Vascularites associées aux ANCA	Artérites nécrosantes sans ou avec peu de dépôt de complexes immuns, affectant de façon prédominante les petites artères (c'est-à-dire les capillaires, les veinules, les artérioles et les petites artères), associées avec des MPO-ANCA ou des PR3-ANCA. Tous les patients n'ont pas d'ANCA. On doit désigner les ANCA par un préfixe indiquant leur réactivité, comme PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-négatifs

(*suite*)

Tableau 37-IV **Nomenclature de Chapel Hill (révision 2013)** (*suite*).

Noms	Définitions de la nomenclature de Chapel Hill
– polyangéite micro-scopique	Vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts de complexes immuns, prédominant au niveau des vaisseaux de petit calibre (par exemple, capillaires, veinules ou artérioles). L'artérite nécrosante touche les artères de petite taille, et des vaisseaux de moyen calibre peuvent être touchés. Une glomérulonéphrite nécrosante est très habituelle. Une capillarite pulmonaire survient souvent. Il n'y a pas de granulome inflammatoire
– granulo-matose avec polyangéite (Wegener)	Une inflammation nécrosante et granulomateuse touche les voies aériennes supérieures et inférieures et une vascularite nécrosante touche de façon prédominante les vaisseaux de petit et de moyen calibre (c'est-à-dire capillaires, veinules, artérioles, artères et veines). Une glomérulonéphrite nécrosante est habituelle
– granuloma-tose éosino-philique avec polyangéite (Churg-Strauss)	Une granulomatose inflammatoire éosinophilique et nécrosante touche souvent le tractus respiratoire et une vascularite nécrosante touche de façon prédominante les artères de petit et de moyen calibre. Elle est associée à un asthme et une hyperéosinophilie. Les ANCA sont plus fréquents lorsqu'une glomérulonéphrite est présente
Vascularites à complexes immuns	Vascularites avec une atteinte modérée ou marquée de la paroi vasculaire avec dépôts d'immunoglobulines et/ou de fractions du complément, touchant de façon prédominante des vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles et petites artères). Une glomérulonéphrite est fréquente
– maladie à anticorps antimembrane basale glomérulaire	Vascularites touchant les capillaires glomérulaires et/ou pulmonaires, avec dépôt d'anticorps antimembrane basale glomérulaire. L'atteinte pulmonaire est responsable d'hémorragie pulmonaire et d'atteinte rénale caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants
– vascularites cryoglobuli-némiques	Vascularites avec des dépôts de complexes immuns de cryoglobuline touchant les vaisseaux de petit calibre (de façon prédominante les capillaires, les veinules ou les artérioles) et associée avec une cryoglobuline circulante. La peau, les glomérules et les nerfs périphériques sont souvent concernés
– vascula-rites à IgA (Henoch-Schönlein)	Vascularites avec des dépôts de complexes immuns à prédominance d'IgA_1, touchant les petits vaisseaux (de façon prédominante les capillaires, les veinules, ou les artérioles). La vascularite touche la peau, le tube digestif et cause fréquemment une atteinte articulaire. Une glomérulonéphrite, non distinguable de la néphropathie à IgA, peut survenir

(*suite*)

Tableau 37-IV (*suite*).

Noms	Définitions de la nomenclature de Chapel Hill
– vascularites urticariennes hypocom-plémen-témiques (vascularite anti-Cq)	Vascularites s'accompagnant d'urticaire, d'hypocomplémentémie, touchant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles) et associées à un dépôt d'anticorps anti-C1q. Une glomérulonéphrite, une arthrite, une glomérulonéphrite, une arthrite, une maladie pulmonaire obstructive et une inflammation oculaire sont habituelles
Vascularites des vais-seaux de taille variable	Vascularites sans atteinte prédominante d'une catégorie de vaisseaux (petit, moyen ou grand) ou de type (artères, veines, et capillaires)
– maladie de Behçet	Vascularite survenant chez les patients ayant une maladie de Behçet, pouvant toucher les artères et les veines. La maladie de Behçet est caractérisée par des aphtes buccaux et génitaux récurrents, une atteinte cutanée, oculaire, gastro-intestinale et/ou du système nerveux central inflammatoire. Une vascularite des vaisseaux de petit calibre, une thrombo-angéite, une thrombose, une artérite et des anévrysmes artériels peuvent survenir
– syndrome de Cogan	Vascularite survenant chez les patients ayant un syndrome de Cogan. Le syndrome de Cogan est caractérisé par une atteinte oculaire inflammatoire, incluant une kératite interstitielle, une baisse de l'acuité auditive, une uvéite, une épisclérite et une atteinte de l'oreille interne, incluant une baisse de l'acuité auditive d'origine nerveuse et un dysfonctionnement vestibulaire. Les manifestations vasculaires peuvent comprendre une artérite (touchant les artères de petite, de moyenne et de grande taille), une aortite, des anévrysmes de l'aorte et une valvulopathie aortique et mitrale
Vascularites touchant un seul organe	Vascularites touchant les artères de tout calibre ou les veines de toute taille, localisées à un seul organe, sans élément indiquant qu'il s'agit d'une localisation initiale d'une maladie systémique. L'organe touché et le type de vaisseau doivent être inclus dans le nom de la maladie. (par exemple, vascularite cutanée des petits vaisseaux, artérite testiculaire, vascularite du système nerveux central). La distribution des vascularites peut être uni- ou multifocale (diffuse) au sein d'un organe. Quelques patients, initialement considérés comme atteints d'une vascularite limitée à un seul organe, peuvent évoluer sur le plan systémique, conduisant à redéfinir les cas comme étant une manifestation initiale d'une vascularite systémique (par exemple, vascularite cutanée évoluant vers une périartérite noueuse, etc.)

(*suite*)

Tableau 37-IV **Nomenclature de Chapel Hill (révision 2013)** (*suite*).

Noms	Définitions de la nomenclature de Chapel Hill
Vascularites associées à une maladie systémique	Vascularites associées ou pouvant être secondaires (causées par) à une maladie systémique. Le nom (diagnostic) doit être suivi par la maladie systémique en cause (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, vascularite lupique, etc.)
Vascularites associées à une cause probable	Vascularites associées avec une probable cause spécifique. Le nom (diagnostic) doit être associé à un préfixe indiquant la spécificité de l'association (par exemple, polyangéite microscopique associée à la prise d'hydralazine, vascularite associée au virus de l'hépatite B, vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C

classification de l'ACR ne permet pas de faire. Les caractéristiques permettant de séparer PAN de PAM sont expliquées dans le tableau 37-V.

La nomenclature de Chapel Hill [3] a pour but de définir les maladies, elle est la plus aboutie, permettant de classer toutes les vascularites, tout en ne reconnaissant pas les syndromes de chevauchement, une réalité clinique parfois rencontrée.

Vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre

Deux maladies appartiennent à ce groupe, la *périartérite noueuse* (PAN) et la *maladie de Kawasaki*.

C'est à la phase précoce que l'on observe la *nécrose fibrinoïde*. Elle prédomine dans la partie la plus interne de la média et parfois dans la couche sous-endothéliale. Elle est fibrinoïde, souvent infiltrée de cellules inflammatoires. Elle détruit le plus souvent les structures élastiques et surtout la limitante élastique interne. L'intima est épaissie par un œdème qui refoule les cellules endothéliales turgescentes. Cette lésion intimale peut être le point de départ d'une thrombose.

Le *granulome inflammatoire* est polymorphe, peu fréquent et important dans la PAN. Il comporte au tout début une prédominance de polynucléaires neutrophiles à noyaux, souvent pycnotiques. Les granulomes à polynucléaires éosinophiles sont rares dans la PAN classique. Ultérieurement, ce sont les lymphocytes, les plasmocytes et les histiocytes qui prédominent. Il n'y a cependant pas de granulome tuberculoïde dans la PAN. L'infiltration de toutes les tuniques

Tableau 37-V **Diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et de la polyangéite microscopique.**

	Périartérite noueuse	**Polyangéite microscopique**
Histologie		
Type de vascularite	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, pas de granulome
Type de vaisseaux	Artères de petit et de moyen calibre, rarement artérioles	Petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles). Les artères de moyen calibre peuvent être touchées
Distribution et localisation		
Atteinte rénale		
– vascularite rénale avec hypertension rénovasculaire, infarctus rénaux et micro-anévrysmes	Oui	Non
– glomérulonéphrite rapidement progressive	Non	Très fréquente
Atteinte pulmonaire		
– hémorragie alvéolaire	Non	Oui
Multinévrite	50 à 80 p. 100	10 à 58 p. 100
Rechutes	Rares	Fréquentes
Anomalies biologiques		
p-ANCA, anti-MPO	Absents	Fréquents (50-80 p. 100)
Infection par le virus de l'hépatite B	Oui (< 10 p. 100)	Non
Anomalies artériographiques (micro-anévrysmes, sténoses)	Oui	Non

artérielles devrait conduire à appeler la PAN, panartérite plutôt qu'une périartérite, et déborde largement dans l'adventice. Lorsque la nécrose porte sur une partie de la circonférence du vaisseau, un micro-anévrysme peut se développer, dont les artériographies confirment la réalité et les localisations.

La *réparation cicatricielle* est caractérisée par la disparition des phénomènes de nécrose avec évolution vers la fibrose. Cette fibrose rend définitives les mutilations et les oblitérations artériolaires constituées au stade initial. On voit apparaître, au sein du granulome, des fibroblastes, des fibres collagènes et des néovaisseaux. Si la lumière du vaisseau était occupée par un thrombus, celui-ci subit également l'organisation conjonctive.

Au terme de cette phase cicatricielle, les lésions sont d'intensité variable et elles vont d'une mutilation discrète de la média jusqu'à l'oblitération totale de l'artère, où ne persistent plus que quelques éléments élastiques au sein d'un bloc fibreux. Au maximum, rien ne persiste plus de la structure initiale du vaisseau et le bloc de sclérose n'a plus aucun caractère qui permette d'en préciser l'origine.

Un caractère anatomique essentiel de la PAN est son évolution clinique par *poussées rapprochées*. On peut ainsi trouver, sur le même prélèvement ou sur deux prélèvements contemporains, des lésions artérielles à des stades évolutifs différents. On observe même parfois une seconde lésion de nécrose sur une artériole déjà mutilée par la cicatrice d'une poussée antérieure.

Artérites touchant les vaisseaux de petit calibre

Ces vascularites sont nombreuses et l'on dénombre les artérites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et des vascularites à complexes immuns, comme le purpura rhumatoïde et les vascularites des cryoglobulinémies. On trouve aussi dans cette catégorie les vascularites leucocytoclasiques (anciennement vascularites d'hypersensibilité), les vascularites des cancers et celles associées aux maladies auto-immunes.

La *lésion élémentaire* est comparable à celle décrite dans la périartérite noueuse, à l'exception du calibre des vaisseaux touchés et de la présence d'un authentique granulome dans certaines d'entre elles comme la GPA (Wegener) et la GEPA (Churg-Strauss). Leur *évolution* se fait par poussées, dans la plupart d'entre elles, ou en une seule poussée en cas d'angéite leucocytoclasique ou de vascularite avec anticorps antimembrane basale (Goodpasture). Les lésions inflammatoires décrites évoluent vers l'endartérite fibreuse cicatricielle.

NOUVELLES SECTIONS DE LA NOMENCLATURE DE CHAPEL HILL

Les classifications des vascularites ne rendent pas compte de toutes les maladies. La nomenclature de Chapel Hill (2013) a donc isolé de nouveaux groupes de vascularites, permettant d'intégrer la *maladie de Cogan* et la *maladie de Behçet* dans un groupe de vascularites touchant des vaisseaux de taille variable et un groupe de vascularites touchant un seul organe. Ce dernier intègre notamment les formes localisées aux nerfs et à la peau. D'autres sections ont également été décrites dans cette nouvelle nomenclature (*voir* Tableau 37-IV).

CONCLUSION

L'apport de la classification des vascularites est majeur. Il en découle une compréhension pathogénique et phénotypique des maladies dont l'impact est aussi thérapeutique.

Dans un futur proche, la classification évoluera encore. L'apport de la génétique [6] et la description de nouveaux phénotypes permettront de déterminer des groupes distincts permettant de prédire, par exemple, des réponses différentes aux traitements.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Arend WP, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. Arthritis Rheum, 1990, *33* : 1129-1134.
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum, 1990, *33* : 1122-1128.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum, 2013, *65* : 1-11.
4. Leavitt R, Fauci A, Bloch D et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum, 1990, *33* : 1101-1107.
5. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum, 1990, *33* : 1088-1093.

6. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2012 ; *367* : 214-223.
7. Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum, 1990, *33* : 1094-1100.

Chapitre 38

Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique

Alexis Régent

La maladie de Horton (MH), ou artérite à cellules géantes, est la plus fréquente des vascularites systémiques de l'adulte. Cette vascularite se localise préférentiellement à l'artère temporale superficielle et touche électivement les sujets âgés. La MH se présente sous forme d'une altération de l'état général, de signes céphaliques, un rhumatisme des ceintures et un syndrome inflammatoire. Le diagnostic peut être affirmé par la biopsie de l'artère temporale qui n'est cependant qu'inconstamment anormale.

La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) est souvent considérée comme une variante clinique de la MH, n'en comportant que les manifestations générales et rhumatologiques.

Le traitement de première intention de ces deux maladies repose sur la corticothérapie. Le pronostic est habituellement bon, bien que la MH puisse engager le pronostic visuel et que le maniement des corticoïdes s'avère souvent délicat dans une population de sujets âgés.

DÉFINITION ET PRÉSENTATION CLINIQUE (Tableaux 38-I à 38-III)

La MH est une vascularite granulomateuse touchant l'aorte et les branches supra-aortiques, tout particulièrement le réseau carotidien externe.

Tableau 38-I **Fréquence des manifestations cliniques, biologiques et histologiques de la maladie de Horton et de la pseudo-polyarthrite rhizomélique.**

Signes cliniques	MH	PPR
Âge moyen au diagnostic	70-80 ans	70-80 ans
Sex-ratio (femme/homme)	2/1	2/1
Signes généraux et/ou fièvre	50-75 p. 100	33 p. 100
Céphalées	70 p. 100	
Claudication massetérine	15-30 p. 100	
Anomalies à l'examen clinique de l'artère temporale	30-66 p. 100	
Atteinte ophtalmologique	20-30 p. 100	
Signes respiratoires	10 p. 100	
Signes neurologiques	15 p. 100	
Atteinte articulaire des ceintures	35-50 p. 100	70-95 p. 100
VS ≥ 40 mm/1re heure	95-98 p. 100	80-93 p. 100
BAT anormale	60-90 p. 100	

BAT : biopsie d'artère temporale ; VS : vitesse de sédimentation.

Tableau 38-II **Critères de classification de la maladie de Horton (établis par l'American College of Rheumatology).**

La présence d'au moins 3 items permet de classer une vascularite en maladie de Horton avec une sensibilité de 94 p. 100 et une spécificité de 91 p. 100 : – âge > 50 ans – céphalées d'apparition récente – anomalies à la palpation des artères temporales – VS ≥ 50 mm/h – anomalies à la BAT

BAT : biopsie d'artère temporale ; VS : vitesse de sédimentation.

La MH est exclusivement observée chez des sujets de plus de 50 ans, avec un âge moyen de début de la maladie entre 70 et 80 ans. Il existe une prédominance féminine avec un sex-ratio de l'ordre de 2.

Tableau 38-III **Critères de classification provisoire de la pseudo-polyarthrite rhizomélique (EULAR/ACR 2012).**

	Sans écho(1)	**Avec écho**(2)
Chez les patients de plus de 50 ans présentant des douleurs bilatérales des épaules, et une anomalie de la VS et/ou de la CRP, les items suivants permettent de classer cette atteinte en PPR :		
• dérouillage matinal d'une durée > 45 min	2	2
• douleur de hanche ou limitation de la mobilité	1	1
• absence de facteur rhumatoïde ou d'anti-CCP	2	2
• absence d'autre douleur articulaire	1	1
• critère échographique :		
– mise en évidence sur une épaule et une hanche au minimum d'une bursite ou ténosynovite		1
– bursite ou ténosynovite des 2 épaules		1

(1) À partir de 4 points, on classe le patient comme ayant une PPR.
(2) À partir de 5 points, on classe le patient comme ayant une PPR.

La MH s'installe de manière insidieuse et 50 à 75 p. 100 des patients rapportent des signes généraux avec une asthénie, une perte modérée de poids et parfois une fièvre.

Les *signes céphaliques* témoignent des phénomènes ischémiques dans le territoire carotidien externe et sont dominés par les céphalées (70 p. 100). Il s'agit habituellement d'une céphalée d'horaire inflammatoire, parfois hémicrânienne, siégeant dans les régions temporales ou d'une autre localisation. Une hyperesthésie du cuir chevelu à l'origine d'une douleur à l'effleurement du scalp (signe du peigne) ou une claudication de la mâchoire lors de la mastication sont notées dans environ 15 à 30 p. 100 des cas.

L'examen clinique de l'une ou des deux *artères temporales superficielles* (ou de leurs rameaux) est anormal dans 30 à 66 p. 100 montrant une induration et hypopulsatilité de l'artère. Il peut exister une hyperpigmentation en regard d'une artère temporale pathologique. Dans de rares cas, on observe une nécrose du scalp, voire une nécrose linguale.

Environ 20 à 30 p. 100 des patients présentent des *signes ophtalmologiques*, le plus souvent sous forme d'une baisse de l'acuité visuelle et plus rarement une altération du champ visuel ou une diplopie.

À l'examen ophtalmologique, la névrite optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) est l'atteinte la plus caractéristique de la MH, se traduisant par une cécité monoculaire touchant l'ensemble ou une partie du champ visuel. Accessoirement, il peut exister une occlusion de l'artère centrale de la rétine, une névrite optique rétrobulbaire ou une paralysie oculomotrice.

Plus rarement, la MH est à l'origine de *signes respiratoires* (toux sèche, dysphonie) (10 p. 100) ou d'une dysphagie.

Des *manifestations de pseudo-polyarthrite rhizomélique* sont notées chez 35 à 50 p. 100 des patients. Il s'agit d'arthralgies d'horaire inflammatoire ou d'arthrites souvent asymétriques touchant préférentiellement la ceinture scapulaire et le rachis cervical et moins souvent la ceinture pelvienne ou les articulations périphériques (Tableau 38-I).

Des *signes neurologiques* ont été décrits (neuropathies périphériques et, plus rarement, accident vasculaire cérébral ischémique) (15 p. 100) ainsi que des manifestations ischémiques des membres supérieurs (10 à 15 p. 100).

L'apparition d'un anévrysme de l'aorte thoracique ou abdominale est un phénomène habituellement plus tardif qu'il convient de rechercher à distance du diagnostic.

À l'inverse de la MH, la PPR se résume à une altération de l'état général accompagnée des symptômes articulaires. Ces deux entités partagent les caractéristiques démographiques (âge, sexe ratio) et biologiques. Le passage d'une PPR vers une MH est une éventualité exceptionnelle.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les diagnostics de MH et la PPR sont à évoquer devant une *altération de l'état général* chez un sujet âgé de plus de 50 ans. Le diagnostic de MH est d'autant plus vraisemblable qu'il existe des symptômes céphaliques et/ou des anomalies à l'examen clinique des artères temporales. Autant pour la MH que pour la PPR, les examens biologiques montrent habituellement un *syndrome inflammatoire* avec une vitesse de sédimentation supérieure à 40 mm/h (80 à 95 p. 100) et une protéine C réactive (CRP) supérieure à 25 mg/l. Cependant, l'absence de syndrome inflammatoire ne permet pas d'éliminer formellement une MH ou une PPR. Une cholestase anictérique est notée dans 30 à 69 p. 100 des cas, mais n'a qu'une faible spécificité. En cas de suspicion de MH, un examen ophtalmologique à la recherche d'une NOIAA ou d'une autre atteinte oculaire doit être pratiqué.

La *biopsie d'artère temporale* (BAT) permet d'établir formellement un diagnostic de MH. Dans l'idéal, le côté et le siège de la biopsie

sont guidés par une éventuelle latéralité des symptômes (hémicrânie) et des anomalies à l'examen clinique. Les signes histologiques les plus spécifiques de MH sont un infiltrat inflammatoire mononucléé à la jonction intima-média avec présence de cellules géantes multinucléées qui ne sont retrouvées que dans environ deux tiers des cas. On observe aussi fréquemment une duplication ou rupture de la limitante élastique interne et une hyperplasie intimale mais, isolément, ces deux anomalies n'ont qu'une faible valeur d'orientation. Du fait du caractère segmentaire des lésions de vascularite, on recommande de prélever un fragment d'artère temporale long de 2 à 3 cm et de procéder à un examen histologique exhaustif. Au-dessous de 5 mm, une biopsie négative n'a pas de valeur. En dépit de ces précautions, la BAT est interprétée comme normale dans environ 10 à 40 p. 100 des MH. À l'inverse, les anomalies histologiques persistent sous traitement corticoïde pendant au moins une semaine et perdent ensuite en spécificité. En cas de forte présomption diagnostique ou chez des patients présentant des signes ophtalmologiques, il est par conséquent injustifié de différer la mise en route du traitement pour réaliser la BAT.

D'autres techniques d'investigation (TEP-TDM, échographie-Doppler ou IRM) se révèlent utiles pour dépister les phénomènes artériels inflammatoires avec une sensibilité et spécificité prometteuse. L'écho-Doppler artérielle de l'artère temporale est probablement le moyen d'étude indirect le plus intéressant pour mettre en évidence les signes inflammatoires (halo inflammatoire, accélération des flux), mais cet examen nécessite un opérateur entraîné et n'est pas encore largement pratiqué. La place de ces examens dans la démarche diagnostique d'une MH n'est pas bien définie, mais aucun d'entre eux ne peut aujourd'hui se substituer à la BAT. Pour la PPR, l'échographie des épaules a été décrite comme ayant un intérêt en objectivant une synovite ou une bursite d'une ou des deux articulations scapulohumérales.

En l'absence de test diagnostique parfaitement fiable, les diagnostics de MH et de PPR restent fréquemment cliniques. Dans ce cas, la réponse au traitement corticoïde (test thérapeutique) constitue un élément diagnostique supplémentaire capital.

TRAITEMENT

Le traitement de première intention de la MH repose sur une *corticothérapie*, mais les modalités de prescription sont assez mal codifiées. On peut recommander de débuter la prednisone à une posologie de 0,7 mg/kg/j. L'intérêt de faire précéder la corticothérapie orale par des bolus de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg/kg/j) n'est pas

démontré. L'usage réserve ces perfusions aux situations d'atteinte ophtalmologique qui sont à considérer comme une véritable urgence thérapeutique.

Classiquement, les corticoïdes ont une efficacité spectaculaire sur les signes cliniques et biologiques de la MH, et l'absence d'amélioration dans les jours suivant leur début doit faire remettre en question le diagnostic présumé. La décroissance de la prednisone peut être débutée après 4 semaines de traitement et doit s'effectuer (à titre indicatif) par palier de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines afin d'atteindre une posologie d'environ 10 mg/j vers le 9e mois de traitement. Par la suite, la prednisone est diminuée de 1 mg tous les 1 à 2 mois jusqu'au sevrage complet au terme de 18 à 24 mois.

Sous traitement, la surveillance doit essentiellement porter sur la réapparition de signes cliniques ou biologiques de la MH et la tolérance des corticoïdes. On estime que près de la moitié des patients connaissent une rechute de leur maladie sous traitement corticoïde. Dans ce cas, il est habituel d'augmenter la posologie de prednisone. L'apparition d'effets secondaires rend souvent l'utilisation des corticoïdes délicate dans une population de personnes âgées avec un risque élevé d'aggraver ou d'induire un diabète, une hypertension artérielle, une ostéoporose, une cataracte ou des troubles psychiatriques.

De nombreux *immunosuppresseurs* (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, méthotrexate) et *biothérapies* (anti-TNF-α) ont été proposés le plus souvent en association aux corticoïdes. Seul le méthotrexate (7,5 à 15 mg/sem) a montré un effet d'épargne cortisonique ainsi que de réduction du risque de rechute. Il semble donc logique de le proposer dès l'initiation du traitement chez les patients, en l'absence de contre-indication, en particulier chez les patients à risque élevé de complications de la corticothérapie.

Les autres biothérapies (tocilizumab, anakinra…) n'ont pas encore été évaluées dans des essais prospectifs et ne peuvent donc pas être proposées actuellement, hors d'essais thérapeutiques. Elles peuvent aussi être discutées dans des formes ne répondant pas à une association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

En tout cas, il est prudent d'accompagner le traitement par prednisone des mesures adjuvantes habituelles avec une gastroprotection, une prévention de l'ostéoporose, une supplémentation potassique et des mesures diététiques. Il faut également associer une anti-agrégation plaquettaire à faible dose chez les patients atteints de MH puisque de multiples études ont mis en évidence une augmentation des événements cardiovasculaires dans cette population. Le risque de garder une séquelle visuelle est estimé à 14-20 p. 100 des patients. À plus long terme, les modalités de dépistage de l'évolution anévrysmale de l'aorte ne sont pas codifiées.

Le *traitement de la PPR* repose également sur la prednisone, mais à une posologie initiale plus faible, de l'ordre de 15 à 20 mg/j. La durée de traitement est similaire à celle proposée dans la MH. Au cours de la PPR, le risque de rechute est moins important qu'en cas de MH.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatic : a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Ann Rheum Dis, 2012, *71* : 484-492.
2. Générau T. Maladie de Horton. Sang Thromb Vaiss, 2001, *13* : 119-125.
3. Lee AG, Brazis PW. Temporal arteritis : a clinical approach. J Am Geriatr Soc, 1999, *47* : 1364-1370.
4. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med, 2002, *347* : 261-271.

Chapitre 39

Périartérite noueuse

Loïc Guillevin

La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante systémique évoluant par poussées, habituellement échelonnées sur quelques mois. Son évolution a été transformée par la corticothérapie, les immunosuppresseurs et les traitements adaptés à sa cause.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans une région du Royaume-Uni, l'incidence des vascularites est de 0,46 pour 105 habitants. Une autre enquête réalisée dans un comté des États-Unis montre une incidence de 0,9 pour 105 habitants. En France (en Seine-Saint-Denis), la prévalence de la PAN est de 34 pour un million d'habitants. L'incidence de la PAN est aujourd'hui très faible, et la quasi-disparition de cette maladie est attribuable aux mesures prophylactiques contre le virus de l'hépatite B.

ÉTIOLOGIE

La majorité des PAN n'a pas de cause connue. Cependant, des causes infectieuses sont souvent trouvées, au premier plan desquelles, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) qui n'est observée aujourd'hui en Occident que dans moins de 10 p. 100 des cas. Cette diminution de fréquence est due aux mesures de sécurité transfusionnelle et à la vaccination spécifique. D'autres virus peuvent être excep-

tionnellement associés à la PAN : le virus de l'hépatite C (VHC), le parvovirus B19, le VIH…

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes suivants ont été observés [2] :

— des signes généraux dans deux tiers des cas, caractérisés par une fièvre persistante, un amaigrissement important. Ils sont souvent annonciateurs de la maladie ;

— une neuropathie périphérique chez 70 p. 100 des patients, le plus souvent une multinévrite d'installation rapide en quelques heures ou jours, dont les séquelles motrices et sensitives sont parfois très sévères et sources de handicap fonctionnel. L'atteinte des paires crâniennes est rare ;

— un purpura vasculaire ou des nodules sous-cutanés dans 50 p. 100 des cas ;

— des myalgies diffuses et des polyarthralgies, rarement des arthrites, dans la moitié des cas ;

— dans un tiers des cas, des douleurs abdominales et lombaires qui peuvent témoigner d'infarctus rénaux ou d'ischémies digestives, elles sont authentifiées par une artériographie. L'atteinte rénale correspond à une ischémie, voire à des infarctus associés à une hypertension artérielle (HTA) sévère, voire maligne ;

— des douleurs abdominales sévères dans un quart des cas, pouvant traduire une perforation d'organe ;

— une atteinte myocardique dans 10 p. 100 des cas, une insuffisance cardiaque gauche ou globale d'installation rapide ;

— des manifestations neurologiques centrales, exceptionnelles ;

— des localisations urologiques, comme une orchite.

Il n'y a pas d'atteinte pulmonaire, ni glomérulaire dans la PAN.

EXAMENS PARACLINIQUES

Il n'y a pas de signe biologique caractéristique de la maladie. Le syndrome inflammatoire manque rarement. Une éosinophilie est quelquefois notée initialement. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont constamment absents. Le lien entre la PAN et le VHB repose sur la présence dans le sang d'ADN du virus de l'hépatite B.

ÉVOLUTION

Des manifestations cliniques ou des complications peuvent menacer le pronostic vital et/ou être responsables de séquelles fonctionnelles. Les douleurs abdominales peuvent traduire une ischémie digestive, avec ou sans perforation, et peuvent justifier la pratique d'une angiographie ou d'une exploration chirurgicale. L'atteinte rénale se complique d'une insuffisance rénale, qui n'est pas toujours réversible, et d'une HTA parfois maligne. L'atteinte myocardique et les manifestations neurologiques centrales, exceptionnelles, sont de mauvais pronostic.

Les principaux éléments pronostiques de la PAN sont regroupés dans un score de gravité appelé *five factor score* (FFS) (Tableau 39-I) [1]. Un FFS supérieur à 1 est significativement associé à un mauvais pronostic. Les rechutes de la maladie sont peu fréquentes, moins de 10 p. 100 des cas. Elles sont le plus souvent précoces et de moindre gravité que la poussée initiale.

Tableau 39-I **Manifestations cliniques initiales associées à un mauvais pronostic vital et réalisant un score (*five factor score*) de 0 à 5.**

Insuffisance rénale avec une créatininémie > 150 µmol
Âge > 65 ans
Atteinte cardiaque spécifique de la vascularite
Atteinte digestive sévère (perforations, hémorragies, pancréatite)
Absence d'atteinte ORL (ne concerne que la granulomatose avec polyangéite [Wegener] et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite [Churg-Strauss])
Lorsque le FFS est égal à 0, la mortalité à 5 ans est de 9 p. 100, lorsqu'il est égal à 1 elle est de 21 p. 100, lorsqu'il est égal à 2 elle est de 40 p. 100

TRAITEMENT

Afin de faciliter les choix thérapeutiques et d'éviter un surtraitement, le traitement est adapté au FFS, dont nous avons montré qu'il pouvait prédire la mortalité. La survie à 5 ans avec un traitement adapté atteint 80 p. 100.

CORTICOÏDES

Ils sont donnés dans tous les cas de PAN. Lorsqu'il s'agit d'une PAN liée au virus de l'hépatite B, on ne les prescrit que durant 1 à 2 semaines. Dans les autres cas, le traitement doit être prolongé pour une durée d'environ un an. L'administration de méthylprednisolone en bolus (de 5 à 15 mg/kg en intraveineuse durant une heure et répétée à 24 heures d'intervalle durant 1 à 3 jours) est largement utilisée dans les formes sévères, en début de traitement.

La corticothérapie par voie orale est prescrite à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone. Lorsque l'état de santé du patient s'améliore, les corticoïdes doivent être progressivement diminués afin d'atteindre 5 à 10 mg/j au bout d'un an de traitement. Les corticoïdes peuvent contrôler seuls des formes mineures de la maladie, sans adjonction d'immunosuppresseurs. Lorsque la prednisone est associée au cyclophosphamide, la décroissance des corticoïdes peut être plus rapide afin de limiter la survenue de complications infectieuses.

CYCLOPHOSPHAMIDE

Le traitement par bolus de cyclophosphamide doit être préféré à la voie orale. La dose de chaque bolus ainsi que leur nombre total et la fréquence d'administration doivent être ajustés à l'état général du patient, à la fonction rénale et aux paramètres hématologiques. Le cyclophosphamide est prescrit à la dose de 0,6 g/m^2, toutes les 2 semaines pendant un mois, puis une fois par mois. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, nous suggérons de réduire la dose de cyclophosphamide à 0,5 g/m^2. Une hydratation intense et l'utilisation de mesna sont recommandées durant le traitement. Les bolus de cyclophosphamide permettent d'obtenir une dose cumulée plus faible que la voie orale et donc de diminuer les effets secondaires à long terme.

Le cyclophosphamide doit être systématiquement utilisé en première ligne thérapeutique lorsque la sévérité de la maladie le requiert. Chez les patients qui ne répondent pas aux bolus de cyclophosphamide, la forme orale peut être prescrite avec succès. La durée du cyclophosphamide en bolus est de 4 à 6 mois. Un traitement d'entretien par un autre immunosuppresseur est nécessaire.

AUTRES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

L'azathioprine, le méthotrexate et plusieurs autres médicaments immunosuppresseurs ont été évalués. Ils sont indiqués en relais du cyclophosphamide, pour une période de 12 à 18 mois.

ÉCHANGES PLASMATIQUES

Il n'y a actuellement aucun argument pour utiliser systématiquement les échanges plasmatiques en cas de PAN sans infection du virus de l'hépatite B, même chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic. Cependant, les échanges plasmatiques peuvent être utiles dans les formes réfractaires au traitement conventionnel et certaines rechutes.

TRAITEMENT DE LA PAN DUE AU VIRUS DE L'HÉPATITE B

Le traitement conventionnel par corticoïdes et cyclophosphamide aggrave le pronostic hépatique car il stimule la réplication virale. C'est pourquoi l'association d'échanges plasmatiques et d'antiviraux a été proposée et a permis d'obtenir une guérison de la PAN dans la plupart des cas.

La corticothérapie initiale courte contrôle rapidement la maladie et ses manifestations cliniques les plus sévères ; l'arrêt brutal des corticoïdes favorise la clairance d'anticorps ou d'autres éléments pathogènes (complexes immuns) dus à la présence du virus de l'hépatite B et la séroconversion HBe-anti-HBe. Les échanges plasmatiques contrôlent le cours évolutif de la PAN sans qu'il soit besoin d'associer corticoïdes ou cyclophosphamide. L'antiviral utilisé est soit l'entécavir, la lamivudine ou le ténofovir que l'on peut utiliser seul ou en association.

TRAITEMENT DE LA PAN DU SUJET ÂGÉ

Chez les patients de plus de 65 ans, il a été montré que le cyclophosphamide (lorsqu'il est indiqué) pouvait être prescrit à raison de 500 mg toutes les deux semaines pendant 3 mois (soit 6 bolus pour une dose totale de 3 grammes) et être associé à une corticothérapie plus faible que ce qui était autrefois proposé. Cette nouvelle modalité thérapeutique a pour conséquence une amélioration de la survie à 5 ans, essentiellement liée à la réduction des effets secondaires et à leur moindre gravité.

TRAITEMENTS GÉNÉRAUX

Le traitement spécifique de l'hypertension artérielle, de la douleur, de la rééducation physique est une part essentielle du traitement. Lorsqu'une immunosuppression maximale est donnée au moment du

traitement, la prévention des infections opportunistes, par exemple, celle des pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* est nécessaire.

En cas de douleurs digestives, de douleurs abdominales permanentes en dépit du traitement médical, une chirurgie exploratoire peut être effectuée afin d'identifier et traiter les perforations digestives. Chez ces mêmes patients, il faut donner le traitement par voie parentérale afin de pallier une éventuelle diminution de l'absorption digestive des médicaments. Une perte rapide de poids en rapport avec les douleurs digestives peut également nécessiter une alimentation parentérale.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R et al. The five-factor score revisited : assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine, 2011, *90* : 19-27.
2. Pagnoux C, Seror R, Henegar C et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa : a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum, 2010, *62* : 616-626.

Chapitre 40

Polyangéite microscopique

Loïc Guillevin

La polyangéite microscopique (PAM) est une vascularite systémique des petits vaisseaux dont les manifestations cliniques associent des signes généraux, des arthromyalgies, une mononévrite multiple, d'une part, et, très fréquemment, une atteinte glomérulaire rapidement progressive et pulmonaire. La PAM est associée à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), de type antimyéloperoxydase (anti-MPO). La PAM est d'étiologie inconnue.

CLASSIFICATION

Pour la classification (*voir* Chapitre 37) et les définitions des vascularites, on se référera uniquement à la nomenclature de Chapel Hill [3] qui est la seule à donner une place à cette vascularite nécrosante.

DÉFINITION

La PAM se définit comme une vascularite nécrosante systémique qui touche histologiquement les vaisseaux de petite taille (artérioles, capillaires, veinules) sans granulome. Elle est souvent caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune. La capillarite est aussi responsable d'hémorragie alvéolaire, dont l'association à l'atteinte glomérulaire définit le syndrome pneumorénal.

PATHOGÉNIE

La PAM est une vascularite associée à la présence d'ANCA. Des p-ANCA avec une spécificité anti-MPO sont mis en évidence chez environ 75 p. 100 des patients. Des c-ANCA dirigés contre la protéinase 3 (anti-PR3) sont rarement observés, contrairement à ce qui est constaté dans la granulomatose avec polyangéite (Wegener). Chez les patients sans ANCA, la pathogénie reste inconnue. La pathogénicité des ANCA anti-MPO a été démontrée dans des modèles animaux. Leur injection à des souris immuno-manipulées induit la glomérulopathie ainsi qu'une vascularite [6].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la polyangéite microscopique sont résumées dans le tableau 40-I [2]. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes avec un sex-ratio H/F de 1,1 à 1,8 (*voir* Tableau 40-I) [2]. La maladie débute habituellement après la cinquantaine. C'est la vascularite nécrosante la plus fréquente chez les sujets âgés. Son début peut être insidieux. Des arthralgies ou des épisodes d'hémoptysie peuvent être trouvés plusieurs mois ou années avant la phase « explosive » de la maladie. Les signes généraux sont présents dans 56 à 76 p. 100 des cas lors du diagnostic.

Tableau 40-I **Manifestations cliniques de la polyangéite microscopique dans la littérature.**

	Serra, 1984 [5]	**Savage, 1985 [4]**	**Adu, 1987 [1]**	**Guillevin, 1999 [2]**
Patients (n)	53	34	43	85
Âge moyen (ans)	53	50	–	56.8
Âge extrêmes	3-76	14-73	19-77	–
Sex-ratio H/F	1,5	1,8	1,7	1,2
Signes généraux				
Fièvre	72	41	56	55
Hypertension	26	29	21	34
Reins	100	100	100	79

Tableau 40-I **Manifestations cliniques de la polyangéite microscopique dans la littérature** (*suite*).

	Serra, 1984 [5]	**Savage, 1985 [4]**	**Adu, 1987 [1]**	**Guillevin, 1999 [2]**
Muscles et articulations	74	–	72	–
Arthralgies	28	65	–	50
Myalgies	51	50	–	48
Arthralgies	32	6	–	–
Peau	60	–	53	62
Purpura	40	44	–	41
Autres	21	15	–	–
Poumons	55	–	34	25
Hémoptysie	23	32	–	12
Infiltrats	30	–	–	10
Épanchements pleuraux	19	15	–	6
Signes digestifs	51	–	56	30
Douleurs abdominales	6	32	–	–
Diarrhée	–	21	–	–
ORL	30	–	20	–
Gorge	9	15	–	–
Ulcères muqueux	–	21	–	–
Épistaxis	15	6	–	–
Sinusite	6	9	–	1,1
Œil	30	–	28	–
Épisclérite	2	24	–	–
Neurologie	–	28	–	–
Système nerveux				
– périphérique	19	18	14	58
– central	15	18	0	12
Cœur	15	–	9	–
Péricardite	6	3	–	10
Insuffisance cardiaque	–	–	–	18

ATTEINTE RÉNALE ET UROGÉNITALE

L'atteinte rénale est l'une des caractéristiques majeures, sous forme d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. Un certain nombre de patients relèvent d'une dialyse pour une insuffisance rénale oligo-anurique. L'atteinte rénale est initialement insidieuse. La détection d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie précède l'altération de la fonction rénale. Plusieurs poussées frustes peuvent survenir avant la constatation d'une atteinte rénale majeure.

Des sténoses urétérales peuvent intéresser la partie basse des uretères, plus souvent que la jonction pyélo-urétérale. Elles sont uni- ou bilatérales.

ATTEINTE PULMONAIRE

Une hémorragie alvéolaire survient dans 12 à 29 p. 100 des cas et peut révéler la maladie. Lorsqu'elle est sévère, elle se traduit par une hémoptysie, une dyspnée et une anémie. Elle peut précéder l'atteinte alvéolaire diffuse due à la capillarite pulmonaire. Une atteinte alvéolaire diffuse et une fibrose pulmonaire sont des complications de l'atteinte vasculaire. Toutefois, on décrit aussi, indépendamment de toute hémorragie alvéolaire, une pneumopathie interstitielle qui évolue souvent pour son propre compte. Elle est directement liée à la présence des ANCA anti-MPO. Lorsque l'hémorragie alvéolaire s'accompagne d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, elle peut s'intégrer dans un syndrome pneumorénal. La survie à 5 ans des patients atteints d'hémorragie alvéolaire n'est pas différente que celle des autres formes viscérales graves de la maladie (*voir* les éléments du *five factor score*, Tableau 39-I). Les rechutes ne sont pas exceptionnelles et peuvent être mortelles.

AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les myalgies, les arthralgies ou les arthrites s'observent chez 65 à 72 p. 100 des patients. Des lésions cutanées, essentiellement purpuriques, s'observent dans 44 à 58 p. 100 des cas. L'atteinte intestinale se manifeste par des douleurs abdominales chez 32 à 58 p. 100 des patients ou par une hémorragie dans 29 p. 100 des cas. Une neuropathie périphérique est présente chez seulement 14 à 36 p. 100, donc moins fréquente que dans la périartérite noueuse. À l'inverse, elle a les mêmes caractéristiques : c'est une neuropathie tronculaire, axonale, asymétrique, sensitivomotrice.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Un syndrome inflammatoire est fréquent, avec une augmentation de la vitesse de sédimentation, de la protéine C réactive et une anémie normochrome normocytaire. Une éosinophilie peut être présente initialement (14 p. 100 des patients dans une étude). L'antigène HBs est absent. Il n'y a pas d'hypocomplémentémie.

L'insuffisance rénale est extrêmement fréquente (*voir* Tableau 40-I). L'hématurie microscopique est quasi constante et la protéinurie survient dans plus de 90 p. 100 des cas, et un syndrome néphrotique peut exceptionnellement apparaître. Il y a cependant des formes sans atteinte rénale, que seule l'histologie et les ANCA permettent de distinguer des autres vascularites nécrosantes.

L'histologie rénale montre une glomérulonéphrite nécrosante et thrombosante segmentaire et focale. Une prolifération extracapillaire avec des croissants est quasi constante. L'angiographie viscérale est habituellement normale et ne montre pas de micro-anévrysme. En pratique, lorsque le diagnostic de polyangéite est suspecté et que les ANCA sont présents, il est inutile de faire une angiographie rénale avant la biopsie.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE ET DE LA POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

RECHUTES

Une fois la rémission obtenue, les rechutes sont fréquentes. Elles surviennent dans 25 à 36 p. 100 des cas, avec un délai médian de 24 mois après le diagnostic. Dans nos séries prospectives, les rechutes ont été observées chez 34 p. 100 des patients. La rechute peut se présenter différemment de l'atteinte initiale avec notamment une atteinte d'un organe préalablement épargné.

DÉCÈS

Il existe une surmortalité dans les 18 premiers mois de la vascularite par rapport à la population générale, mais qui tend à disparaître

ultérieurement. Bien que les causes de décès varient d'une vascularite à l'autre, elles peuvent être schématiquement imputables à la vascularite ou aux effets secondaires des traitements administrés.

Décès attribuables à la vascularite

Dans toutes les vascularites, le décès peut résulter de l'atteinte d'un organe noble. Il peut survenir dans les premiers mois de la maladie, dans un contexte d'altération profonde de l'état général et d'atteintes multiviscérales. La principale cause de décès est l'insuffisance rénale et l'hémorragie alvéolaire cataclysmique.

Décès imputables aux traitements

Alors que les décès constatés lors des premiers mois de la maladie sont souvent en rapport avec une vascularite non contrôlée, ceux qui surviennent au cours des années ultérieures peuvent être la conséquence d'effets indésirables des thérapeutiques. Ces décès ne sont pas rares et viennent souligner combien les indications thérapeutiques doivent être portées au cas par cas et reposer sur des critères pronostiques validés (*voir* Chapitre 39). Les infections représentent la première cause de mortalité, elles sont favorisées par la corticothérapie et/ou les immunosuppresseurs ou le rituximab.

PRONOSTIC

Il peut être évalué par le FFS, qui permet, au moment du diagnostic, de prédire le pronostic de la maladie en fonction des signes cliniques présents (*voir* Chapitre 39).

TRAITEMENT DE LA POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

Lorsque les critères de mauvais pronostic sont absents, on suivra les préconisations thérapeutiques établies par le groupe français d'étude des vascularites (*voir* Chapitre 39). Dans les formes ayant un FFS supérieur ou égal à 1, on suivra les recommandations thérapeutiques mises au point pour la granulomatose avec polyangéite (Wegener) (*voir* Chapitre 42), qui reposent sur une association de corticoïdes,

de cyclophosphamide ou de rituximab. En traitement d'entretien, le rituximab est maintenant recommandé car il est plus efficace que l'azathioprine.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Adu D, Howie AJ, Scott DG et al. Polyarteritis and the kidney. Q J Med, 1987, *62* : 221-237.
2. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al. Microscopic polyangiitis : clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum, 1999, *42* : 421-430.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum, 2013, *65* : 1-11.
4. Savage C, Winearls C, Evans D, Rees A, Lockwood C. Microscopic polyarteritis : presentation, pathology and prognosis. Q J Med, 1985, *56* : 467-483.
5. Serra A, Cameron J, Turner D et al. Vasculitis affecting kidney : presentation, histopathology and long-term outcome. Q J Med, 1984, *LIII (new series)* : 181-207.
6. Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest, 2002, *110* : 955-963.

Chapitre 41

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss)

Bertrand Dunogué et Loïc Guillevin

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss, du nom des premiers anatomopathologistes à avoir décrit cette maladie) est une vascularite nécrosante granulomateuse touchant les vaisseaux de petit calibre. L'association de trois lésions histologiques caractéristiques, bien que rarement toutes retrouvées sur une même biopsie, ont permis de définir initialement la GEPA. Il s'agit :

— d'une *vascularite nécrosante des petits vaisseaux* ;
— d'une *infiltration tissulaire par des éosinophiles* ;
— de *granulomes extravasculaires*.

Sur le plan clinique, la GEPA se démarque des autres vascularites systémiques nécrosantes par la présence systématique d'un asthme et d'une hyperéosinophilie sanguine. Habituellement, l'asthme précède les manifestations systémiques et s'accompagne souvent d'autres symptômes pseudo-allergiques tels qu'une sinusite maxillaire non destructrice ou une polypose nasale.

La GEPA, au même titre que la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose avec polyangéite (GPA), fait partie des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les ANCA sont retrouvés chez environ un tiers des malades avec GEPA, essentiellement de fluorescence périnucléaire (p-ANCA) et de spécificité antimyéloperoxidase (anti-MPO). Il est maintenant admis que la présence ou non d'ANCA est associée

à deux phénotypes cliniques assez distincts de GEPA : alors que chez les patients ANCA-positifs, les manifestations de vascularite, à type de glomérulonéphrite ou de neuropathie périphérique, sont significativement plus fréquentes, chez les patients ANCA-négatifs, l'atteinte myocardique prédomine. Ainsi la question de savoir s'il s'agit de deux phénotypes distincts d'une même maladie ou de deux maladies différentes non encore séparées reste-t-elle débattue.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La GEPA est une maladie rare (la plus rare des vascularites associées aux ANCA), qui touche de façon préférentielle les sujets d'âge moyen (50 ans), sans prédominance de sexe (sex-ratio : 1). Aux États-Unis, son incidence est estimée dans le comté d'Olmstead à 4 pour un million d'habitants par an. Au Royaume-Uni, dans le canton de Norwich, elle est mesurée à 3,1 pour un million d'habitants par an. Dans le sud de la Suède, elle est de 0,9 pour un million d'habitants par an. En France, en Seine-Saint-Denis, la prévalence de la GEPA est de 10,7 pour un million d'habitants.

PATHOGÉNIE

Plusieurs mécanismes intriqués contribuent au développement de la GEPA, sans que l'on en connaisse pour le moment la physiopathogénie exacte. Classiquement, on considère que la GEPA évolue en trois phases, s'étendant parfois sur plusieurs années :

— la première, constituée par l'asthme ;

— la seconde, marquée par l'apparition d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire ;

— la troisième représentée par la vascularite.

Cependant, l'évolution n'est pas toujours aussi linéaire pour tous les patients, l'asthme pouvant parfois apparaître concomitamment à la vascularite.

Un terrain prédisposant est très vraisemblablement nécessaire au développement d'une GEPA. Certains polymorphismes HLA, comme les allèles HLA-DRB1*04 et *07, seraient liés à un risque accru de

GEPA. Par ailleurs, certains haplotypes du promoteur du gène de l'IL-10 (IL-10.2) ont été associés à des formes ANCA-négatives. Enfin, la présence constante d'un asthme, associé à de fréquentes manifestations rhinosinusiennes, a longtemps fait considérer que la GEPA survenait sur un terrain allergique prédisposant. Cependant, il est de plus en plus admis que ces symptômes, plutôt que d'être le témoin d'une allergie vraie de type I (IgE-médiée), relèveraient chez les patients avec GEPA de mécanismes autres, notamment liés à l'hyperéosinophilie.

Sur ce terrain prédisposé, la vascularite se développe de façon inopinée ou à la suite de certaines circonstances déclenchantes (médicaments, vaccins…). Les lésions tissulaires et vasculaires de la GEPA sont la conséquence d'une réponse immunitaire pathologique, impliquant différents acteurs, interagissant entre eux de manière intriquée.

Les *lymphocytes T*, tout d'abord, du fait d'une balance T_H2 prédominante dans la GEPA, sont responsables d'une production accrue de certaines cytokines, telles que l'IL-4, importante dans le *switch* IgG vers IgE, ainsi que l'IL-5 et l'IL-13, essentielles dans la survie et la prolifération des éosinophiles. On sait toutefois aujourd'hui que des lymphocytes T_H1 et surtout T_H17 jouent probablement également un rôle essentiel. Enfin, les T_{reg}, a contrario, ont été retrouvés diminués lors des phases actives de la maladie.

Les *éosinophiles*, dont la prolifération et l'infiltration tissulaire sont la conséquence de la réponse T_H2 prédominante, peuvent entraîner des lésions tissulaires par un effet pathogénique propre, via notamment la dégranulation de protéines telles que la *major basic protein* (MBP) ou l'*eosinophil cationic protein* (ECP). Un excès d'éotaxine 3, facteur chimiotactique des éosinophiles et produit par les cellules épithéliales et endothéliales, a également été démontré chez certains patients, expliquant possiblement le tropisme vasculaire et tissulaire des éosinophiles. Enfin, la sécrétion d'IL-25, cytokine impliquée dans l'orientation T_H2 des lymphocytes T_4, par les éosinophiles eux-mêmes, entraîne un cercle vicieux d'activation de ces derniers.

Enfin, l'hyper-IgE fréquente dans la GEPA, la présence d'ANCA chez environ un tiers des malades et la bonne réponse au rituximab (anti-CD20) chez un nombre croissant de patients plaident en faveur d'un rôle des *lymphocytes* B au cours de la GEPA. Les anti-MPO, en eux-mêmes, peuvent exercer un effet pathogénique vasculaire propre, comme cela a été démontré expérimentalement dans la glomérulonéphrite chez la souris. Cela rend vraisemblablement compte de la prépondérance de manifestations de vascularite, notamment de la glomérulonéphrite, chez les malades ANCA-positifs.

CIRCONSTANCES DE DÉCLENCHEMENT

Certaines circonstances semblent pouvoir déclencher une GEPA, sans qu'un lien de causalité formel ait pu être établi. Il s'agit le plus souvent d'une désensibilisation spécifique, d'une vaccination ou de certaines prises médicamenteuses, notamment d'anti-asthmatiques. L'exemple le plus emblématique est celui des antileucotriènes, zafirlukast et montélukast, employés dans le traitement de l'asthme chronique persistant. Dans la plupart des cas de GEPA survenus après introduction d'un antileucotriène, l'efficacité de cette nouvelle classe thérapeutique avait permis d'arrêter ou de diminuer la corticothérapie. Les manifestations systémiques se produisaient dans un délai de 3 jours à 3 mois suivant le sevrage cortisonique. L'hypothèse initialement émise d'une responsabilité directe du zafirlukast et du montélukast dans la genèse d'une GEPA est maintenant remise en question. Il semble en effet plus probable que c'est la décroissance de la corticothérapie permise par ces traitements, et non les traitements en eux-mêmes, qui aurait démasqué une GEPA latente sous-jacente, encore non diagnostiquée.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La *première phase* de la GEPA consiste en l'apparition d'un asthme. Celui-ci est de survenue tardive et de sévérité variable chez un sujet présentant d'autres manifestations de type allergique cutanée ou respiratoire (rhinite allergique, polypose nasale, rhume des foins, sensibilité aux médicaments), alors qu'il n'y a pas de terrain atopique familial.

La *seconde phase* est caractérisée par l'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, réalisant des tableaux proches du syndrome de Löffler ou de la pneumonie chronique à éosinophiles. Cette seconde phase peut durer plusieurs années.

La *troisième phase* est celle de l'installation de la vascularite systémique, qui définit la GEPA. La GEPA apparaît en moyenne 9 ans après le début de la maladie asthmatique et touche l'adulte de 30 à 50 ans. L'atteinte systémique s'installe rapidement, en quelques semaines ou tout au plus 2 à 3 mois, dans un contexte de gravité clinique rapidement évident. Les signes généraux ne sont pas constants

mais fréquents (70 p. 100) et habituellement très marqués : altération de l'état général, fièvre, amaigrissement.

L'asthme, l'hyperéosinophilie et la vascularite peuvent cependant aussi être diagnostiqués simultanément. De plus, on sait maintenant que la probabilité de survenue de certaines manifestations dépend de la présence ou non d'ANCA.

MANIFESTATIONS PLEUROPULMONAIRES

L'asthme précède dans presque tous les cas les signes de l'angéite systémique. L'intervalle entre l'apparition de l'asthme et le diagnostic de GEPA est même parfois très long (30 ans). La maladie asthmatique débute relativement tardivement, vers l'âge de 30 ans, elle est souvent sévère, cortico-dépendante et presque d'emblée, dans un cas sur deux, à dyspnée continue et/ou avec des crises paroxystiques graves. L'asthme s'aggrave lors de l'apparition des premières manifestations systémiques puis passe au second plan lorsque l'angéite systémique est floride.

Les autres manifestations pulmonaires comprennent :

— des hémorragies alvéolaires, plus rares (4 p. 100) ;

— des pleurésies (9 p. 100), qui sont le plus souvent asymptomatiques, uni- ou bilatérales et en règle, de faible abondance. Leur expression clinique peut être limitée à un frottement pleural. L'étude biochimique du liquide pleural présente un exsudat.

L'examen radiologique montre, le plus souvent, des opacités alvéolaires localisées, non systématisées, uni- ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats labiles, ayant tendance à régresser spontanément ou après traitement. Des nodules peuvent également exister mais plus rarement. Ces opacités sont liées à l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles, plus rarement à une hémorragie alvéolaire.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques de la GEPA, représentées principalement par la mononeuropathie multiple (46 p. 100), significativement plus fréquente chez les patients avec ANCA (54 versus 39 p. 100). La mononeuropathie multiple est de topographie distale, prédominant aux membres inférieurs, d'installation rapide, voire brutale ; elle est sensitivomotrice, bien que les signes sensitifs puissent parfois être dominants à type d'hypo- ou d'hyperesthésie. Une anesthésie douloureuse, des troubles de la sensibilité superficielle et thermique sont

habituels. Il n'y a pas d'atteinte de la sensibilité profonde. L'atteinte la plus caractéristique est celle du nerf sciatique poplité externe et, à un moindre degré, du nerf sciatique poplité interne. L'atteinte des nerfs crâniens est peu fréquente.

Les manifestations neurologiques centrales sont rares.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Les manifestations cutanées de la GEPA s'observent dans environ 40 p. 100 des cas, un peu plus fréquemment chez les patients ANCA-positifs, et sont représentées principalement par un purpura vasculaire, prédominant aux membres inférieurs. D'autres manifestations cutanées liées à la vascularite peuvent être observées :

— livedo reticularis ;
— lésions d'allure urticarienne ;
— syndrome de Raynaud ;
— lésions ulcéronécrotiques et gangréneuses (touchant le plus souvent les orteils) ;
— papules infiltrées et vésicules.

Des nodules sous-cutanés sont présents chez environ 10 p. 100 des patients.

MANIFESTATIONS DIGESTIVES

La survenue d'hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement sont des éléments cliniques de mauvais pronostic.

Ces manifestations sont cependant rares (moins de 2 p. 100).

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

L'atteinte myocardique est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours de la GEPA. L'atteinte du myocarde est le facteur de mauvais pronostic le plus péjoratif au cours de la GEPA, avec un risque de mortalité multiplié par 4 par rapport aux patients sans atteinte myocardique.

Elle est significativement associée à l'absence d'ANCA (19 p. 100 des patients ANCA-négatifs contre 8 p. 100 des patients ANCA-positifs). Les manifestations cliniques sont dominées par l'insuffisance cardiaque, caractérisée par son installation rapide et sa sévérité, mais également par des troubles du rythme. L'infarctus du myocarde est rare (absence d'atteinte des vaisseaux de moyen calibre).

Environ 15 p. 100 des patients présentent une péricardite (associée ou non à l'atteinte myocardique), parfois asymptomatique, et qui ne grève pas le pronostic.

MANIFESTATIONS RÉNALES

L'atteinte rénale est rare et touche quasi exclusivement les patients ANCA-positifs. Elle se traduit par une hématurie microscopique, une protéinurie et une insuffisance rénale, constituant le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite extracapillaire, caractérisée par la présence de foyers de nécrose avec, à leur contact, une prolifération extracapillaire formant des croissants cellulaires, puis à terme, fibrotiques.

MANIFESTATIONS ORL

Une rhinite est fréquente à la phase initiale de la maladie, avec une obstruction nasale, une sinusite et une polypose nasale. Une sinusite maxillaire présente au moment du diagnostic ou une histoire de sinusite chronique sont retrouvées chez deux tiers des patients. À l'inverse de l'atteinte sinusienne au cours de la GPA, celle-ci n'est jamais destructrice.

EXAMENS PARACLINIQUES

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les trois principales anomalies biologiques. Un syndrome inflammatoire est habituel lors des poussées.

L'*hyperéosinophilie sanguine* est l'un des éléments du diagnostic. Fluctuante mais presque constante, elle est dans la plupart des cas supérieure à 1 000/mm^3. L'hyperéosinophile peut atteindre des valeurs très élevées, jusqu'à 50 000/mm^3.

Une élévation des *IgE* sériques totales est observée chez 75 p. 100 des patients mais est peu spécifique et son dosage est assez peu utile au diagnostic comme au suivi.

Les *ANCA*, recherchés en immunofluorescence indirecte et/ou par technique ELISA, sont présents chez environ un tiers des patients. Leur présence a une grande valeur diagnostique. En ELISA, il s'agit presque constamment d'ANCA anti-MPO, de fluorescence périnucléaire (p-ANCA).

D'*autres examens complémentaires* sont utiles dans l'évaluation d'un patient avec GEPA :

— créatinine et étude du sédiment urinaire à la recherche d'une atteinte rénale ;

— imagerie thoracique et exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) pour évaluer l'atteinte pulmonaire ;

— électromyogramme pour conforter un diagnostic de mononeuropathie multiple ou guider une éventuelle biopsie neuromusculaire ;

— électrocardiogramme (ECG), troponine, NT-pro-BNP et échographie cardiaque pour le dépistage d'une atteinte myocardique infraclinique. L'utilisation de l'IRM cardiaque dans cette indication est en cours d'évaluation.

Enfin, une *biopsie d'un organe atteint* (cutanée, musculaire, neuromusculaire, rénale), lorsqu'elle est possible, est un élément utile au diagnostic, à la recherche d'une vascularite nécrosante des petits vaisseaux, d'un infiltrat éosinophilique et d'un granulome. Ces trois lésions ne sont cependant que rarement retrouvées sur un même prélèvement.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de GEPA est essentiellement clinicobiologique. La survenue de manifestations typiques de vascularite (mononeuropathie multiple, purpura vasculaire…), associées à des signes généraux, chez un patient asthmatique avec hyperéosinophilie, offre peu de diagnostics différentiels. La présence d'ANCA anti-MPO est un argument fort supplémentaire, mais ils ne sont présents que dans un tiers des cas. Une biopsie pour confirmation histologique peut être utile, mais elle n'est pas toujours rentable ou accessible.

Des *critères diagnostiques* ont ainsi été établis en 1984 par Lanham et al, permettant de poser un diagnostic de GEPA, sans preuve histologique, devant l'association de trois critères :

— un asthme ;

— une hyperéosinophilie supérieure à 1 500/mm^3 ;

— la présence de deux atteintes cliniques évocatrices de vascularite.

Ces critères simples gardent encore aujourd'hui une grande pertinence. Cependant, du fait de l'avancée depuis les années 1980 des connaissances sur la GEPA, de la découverte des ANCA et de la reconnaissance accrue de phénotypes cliniques distincts, ces critères diagnostiques pourraient être révisés.

Nous en profitons pour rappeler que les critères de l'ACR de la GEPA (1990) sont avant tout des critères de classification, et non des

critères diagnostiques. Leur but essentiel est de pouvoir homogénéiser les patients inclus dans les études cliniques.

PRONOSTIC

Le pronostic vital de la GEPA est le meilleur parmi toutes les vascularites nécrosantes. La mortalité à 5 ans est quasi nulle. Une rémission complète est obtenue chez 90 p 100 des patients. Vingt-cinq pour cent des malades cependant présentent une ou plusieurs rechutes. Dans la plupart des cas, la rechute est précédée par la réapparition d'une hyperéosinophilie.

L'atteinte cardiaque est responsable de la majorité des décès imputables directement à la vascularite. Des complications des différents traitements administrés, notamment infectieuses, sont à l'origine de 20 p 100 des décès. Les séquelles liées aux neuropathies ne sont pas négligeables. L'asthme est exceptionnellement la cause de la mort des patients atteints de GEPA, mais persiste souvent alors que la vascularite est en rémission.

TRAITEMENT

Le pronostic de la GEPA a été transformé par l'introduction, dans un premier temps, des corticoïdes dans les années 1960, puis des immunosuppresseurs dans les années 1970. Le traitement doit prendre en compte des facteurs pronostiques bien établis. Le *five factor score* (FFS), réactualisé en 2011, peut être utilisé pour déterminer la stratégie thérapeutique.

Schématiquement :

• Pour les *patients avec FFS = 0* (sans facteur de mauvais pronostic), un *traitement par corticothérapie* seule peut être proposé. Celle-ci est débutée à 1 mg/kg avec décroissance progressive. Le taux de rémission est excellent (90 p. 100), mais le taux de rechute est également important (35 p. 100). Chez ces patients de bon pronostic, un immunosuppresseur peut être nécessaire à visée d'épargne cortisonique ou lors des rechutes (azathioprine, méthotrexate, voire cyclophosphamide, en cas de survenue d'un élément de mauvais pronostic). Un essai comparant l'adjonction d'emblée d'azathioprine à la corticothérapie contre corticothérapie seule est actuellement à l'étude, visant à réduire les rechutes chez ces patients de bon pronostic.

• Pour les patients avec *FFS supérieur 0* (au moins un facteur de mauvais pronostic), un *traitement immunosuppresseur* est systématique par cyclophosphamide en intraveineux, en association à la corticothérapie. À la fin des perfusions de cyclophosphamide, lorsque la rémission est obtenue, un relais est réalisé par un autre immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) pour une durée d'environ 18 mois.

À l'instar des autres vascularites à ANCA, les Ig IV peuvent être également proposées en cas d'échec du traitement de première ligne. Des échanges plasmatiques peuvent être réalisés en cas d'insuffisance rénale aiguë avec créatinine supérieure à 500 µmol/l ou hémorragie alvéolaire sévère, ces manifestations restent toutefois rares au cours de la GEPA.

Les nouvelles particularités thérapeutiques de la GEPA concernent :

— le *rituximab* (anticorps monoclonal anti-CD20), en traitement d'induction et d'entretien, dont la preuve d'efficacité a été démontrée dans les GPA et les PAM, mais dont l'utilisation avait été limitée jusqu'à présent dans la GEPA du fait de risques de bronchospasmes sévères. De petites séries font état d'une réponse favorable, sans effet secondaire notable. Son utilisation va vraisemblablement se développer, surtout dans les formes ANCA-positives ;

— le *mépolizumab* (anticorps anti-IL-5), dont l'efficacité remarquable a été suggérée par de petites séries ouvertes de malades réfractaires à tous les autres traitements. Un essai randomisé est prévu pour la fin 2013 ;

— l'*omalimumab* pourrait être utile chez les malades ayant un asthme avec élévation des IgE. Il a été impliqué dans la survenue de quelques cas de GEPA mais le lien de causalité n'est pas établi.

Enfin, d'*autres aspects thérapeutiques* ne doivent pas être négligés :

— mesures associées à la corticothérapie prolongée : supplémentation vitaminocalcique et potassique, bisphosphonates, régime adapté ;

— prophylaxie anti-*Pneumocystis* en cas de traitement par cyclophosphamide ;

— kinésithérapie précoce en cas de déficit neurologique ;

— traitement de l'asthme qui, même lorsque la vascularite est en rémission, nécessite souvent de maintenir une faible corticothérapie par voie orale ou inhalée.

Chapitre 42

Granulomatose avec polyangéite (Wegener)

Loïc Guillevin

La granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA) associe une inflammation vasculaire (vascularite) et une granulomatose. Sur le plan clinique, elle se caractérise, dans sa forme complète, par des signes ORL, une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale glomérulaire.

D'autres manifestations systémiques de vascularite peuvent également être présentes. La GPA est une maladie grave et mortelle en l'absence de traitement. Toutefois, la thérapeutique actuelle permet de contrôler l'évolution et d'obtenir une rémission durable dans la plupart des cas, même si les rechutes restent fréquentes.

ANATOMOPATHOLOGIE

La granulomatose avec polyangéite (Wegener) comprend, sur le plan anatomopathologique, une nécrose ischémique en « carte de géographie », qui se traduit par la formation d'abcès amicrobiens et une granulomatose polymorphe associant des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées.

La vascularite touche des vaisseaux de petit calibre, parfois de moyen calibre, des capillaires et parfois des veinules. Elle est souvent difficile à individualiser en raison de la prédominance des granulomes.

Le diagnostic histologique n'est pas toujours facile à établir en raison de localisations difficilement accessibles à la biopsie qui peut être

non dénuée de risques, comme la biopsie pulmonaire, ou facilement accessibles mais parfois difficilement interprétables du fait de nombreuses zones nécrotiques, comme au niveau nasal.

SIGNES CLINIQUES

(Tableau 42-I) [1]

Il s'agit d'une maladie rare et l'on évalue sa prévalence, en France, à 22 pour 1 000 000 d'habitants. Elle intéresse les deux sexes de façon égale. L'âge moyen de survenue est de 45 ans. Des formes ont été décrites chez le sujet très âgé et chez l'enfant.

MANIFESTATIONS ORL

Elles peuvent révéler la maladie. En raison de leur caractère traînant, elles sont souvent méconnues. L'atteinte rhinosinusienne est souvent sévère et traînante. La tomodensitométrie peut montrer une destruction osseuse. Une sinusite, des épistaxis, une surdité peuvent aussi être décrits. Une sténose sous-glottique est plus rare. Enfin, la région orbitaire peut être intéressée avec une pseudo-tumeur inflammatoire.

MANIFESTATIONS PULMONAIRES

Les signes d'appel pulmonaires sont non spécifiques : toux, dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies. La radiographie du thorax et la tomodensitométrie montrent des nodules, uni- ou bilatéraux, uniques ou multiples, souvent excavés. Ils ont souvent une paroi épaisse. Ils peuvent être très nombreux mais, en général, inférieurs à 10. Leur survenue est parallèle à la progression de la maladie. Des infiltrats pulmonaires uni- ou bilatéraux, peuvent également être observés. Un épanchement pleural peut s'y associer. La fibroscopie bronchique peut révéler des sténoses qui sont la conséquence de la granulomatose. Elles sont souvent très difficiles à traiter. On peut également mettre en évidence des masses pulmonaires pseudo-tumorales.

L'*hémorragie alvéolaire* est l'une des manifestations pulmonaires graves de la GPA. Un syndrome de détresse respiratoire peut la compliquer. L'association des signes pulmonaires et d'une insuffisance rénale définit le syndrome pneumorénal dont la survenue évoque un certain nombre de vascularites, dont la GPA.

Tableau 42-I **Principales manifestations cliniques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) dans une série personnelle [1].**

Signes cliniques	N	p. 100
Nombre de patients	93	
Âge moyen [extrêmes] (ans)	52 [13-79]	
Ratio hommes/femmes	1,7	
Atteinte ORL	78	84
Atteinte pulmonaire	78	84
Glomérulonéphrite	58	62
Association des atteintes rénales (R), ORL et pulmonaires (P)		
– ORL	6	6
– P	4	4
– R	2	2
– ORL + P	25	27
– ORL + R	7	8
– P + R	9	10
– ORL + P + R	40	43
Atteinte neurologique	29	31
Peau	30	32
Œil	31	33
Arthralgies et arthrite	66	71
Atteinte digestive	19	20
Manifestations urologiques	6	6
ANCA + (n = 88)	79	90
– c-ANCA anti-PR3 (n = 79)	67	84
– p-ANCA anti-MPO (n = 79)	10	13
Mortalité	25	27

MANIFESTATIONS RÉNALES

Elles sont univoques. Il s'agit d'une glomérulonéphrite nécrosante rapidement progressive à croissants extracapillaires. L'immunofluorescence est négative.

L'atteinte rénale peut conduire à une insuffisance rénale terminale. Il est important de la traiter car une réversibilité partielle ou totale peut être obtenue sous traitement spécifique (corticoïde et immunosuppresseur).

AUTRES MANIFESTATIONS

Les autres manifestations cliniques sont celles que l'on observe dans les autres vascularites (*voir* Chapitres 37 à 41). Nous insisterons toutefois sur la possibilité de manifestations neurologiques périphériques qui ne sont pas spécifiques de la maladie et sur l'apparition de signes cutanés traduisant l'atteinte des vaisseaux de petit calibre. Des manifestations articulaires et/ou musculaires sont également possibles.

EXAMENS BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

La GPA s'accompagne d'un élément immunologique essentiel au diagnostic et peut-être au suivi de la maladie : les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) de type cytoplasmique diffus (c-ANCA). Ils sont présents dans plus de 80 p. 100 des formes diffuses et dans environ 50 p. 100 des formes localisées de la maladie. L'anticorps est dirigé contre la protéinase 3. Il est très spécifique de la GPA et possède donc une importante valeur diagnostique.

Dans certaines conditions, sa présence, associée à une clinique évocatrice, peut suffire. En revanche, il ne faut pas éviter la biopsie rénale qui permet non seulement d'établir un diagnostic, mais aussi de donner des renseignements sur le pronostic de l'atteinte rénale en montrant le caractère récent ou ancien des lésions, ainsi que leur étendue.

Les ANCA sont souvent présents avant la survenue d'une rechute. Leur persistance sous traitement est un facteur prédictif de la survenue de rechute. Leur disparition ne permet cependant pas de prédire l'absence de rechute. Le titre pourrait également être utilisé pour le suivi thérapeutique. Toutefois, il est actuellement prématuré d'utiliser les ANCA comme élément d'adaptation thérapeutique.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Non traitée, la GPA est constamment mortelle. L'intérêt du traitement par une association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs ou de rituximab a été démontré. Sous traitement, une rémission est obtenue dans plus de 80 p. 100 des cas. Les rechutes sont malheureusement fréquentes, quelles que soient leurs caractéristiques. Elles surviennent dans au moins 50 p. 100 des cas. Le traitement immunosuppresseur peut entraîner des effets secondaires : infectieux à court terme, avec en particulier une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, malins à long terme avec la survenue de cystopathies sous cyclophosphamide, de lymphomes et de tumeurs solides. La gravité de la maladie justifie cependant utilisation de traitements lourds.

L'association des corticoïdes et du cyclophosphamide par voie orale permet d'obtenir une rémission chez 80 p. 100 des malades. L'utilisation de la forme intraveineuse du cyclophosphamide à la place de la forme orale donne des résultats équivalents à court terme avec un nombre plus réduit d'effets secondaires. Ce traitement doit donc être privilégié et les formes orales n'ont quasiment plus d'indication. Une perfusion de cyclophosphamide est administrée à la dose de 0,5 à 0,7 g/m^2 toutes les 2 semaines pendant un mois, puis toutes les 3 semaines jusqu'à rémission.

Dans les formes avec une insuffisance rénale majeure (créatininémie supérieure à 500 µmol/l), les échanges plasmatiques (sept en 2 semaines) permettent d'améliorer la fonction rénale. Les échanges plasmatiques sont supérieurs aux perfusions de méthylprednisolone à forte dose.

Une fois la rémission obtenue (habituellement en moins de 6 mois), un traitement d'entretien est indispensable. Ce traitement d'entretien comporte une corticothérapie à une dose comprise entre 5 et 15 mg/j associée à un immunosuppresseur. Lorsque le cyclophosphamide par voie orale est poursuivi, il est efficace mais s'accompagne néanmoins de 50 p. 100 de rechutes. L'azathioprine a récemment été démontrée comme un excellent traitement d'entretien et doit être substitué au cyclophosphamide, une fois la rémission obtenue. Le méthotrexate est également efficace en traitement d'entretien. La durée optimale du traitement n'est pas établie, mais ne saurait être inférieure à 2 ans. Le cotrimoxazole peut aussi être utilisé en traitement des formes localisées de GPA. Il permet aussi, à faibles doses, de prévenir la survenue de complications infectieuses comme la pneumocystose pulmonaire. Le mycophénolate mofétil est moins efficace que l'azathioprine pour maintenir la rémission.

En traitement d'induction de la rémission, le rituximab, prescrit à la dose de 375 mg/m^2 durant 4 semaines, a montré une efficacité iden-

tique à celle du cyclophosphamide. Il peut donc être utilisé en alternative au cyclophosphamide. En traitement d'entretien, le rituximab prescrit semestriellement, à la dose de 500 mg par perfusion, a une efficacité supérieure à l'azathioprine pour prévenir les rechutes. Les effets secondaires sont également moindres. Il se pourrait donc, sous réserve de travaux confirmant les premières études, que le rituximab prenne une place essentielle dans le traitement de la GPA.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis : a survival analysis based on 93 patients. Arthritis Rheum, 2004, *51* : 83-91.

Chapitre 43

Purpura rhumatoïde

Évangéline Pillebout et Alfred Mahr

Le purpura rhumatoïde (PR), ou purpura de Henoch-Schönlein, est une vascularite systémique en rapport avec le dépôt de complexes immuns à IgA dans les vaisseaux de petit calibre et les glomérules. Il atteint principalement l'enfant de moins de 10 ans et est caractérisé par l'association d'un purpura cutané et d'une atteinte articulaire, digestive et/ou plus rarement rénale.

Le traitement est symptomatique en dehors des atteintes digestives et rénales sévères qui font discuter les corticoïdes. Le pronostic est excellent en l'absence de complications digestives ou rénales ou d'association à une tumeur solide chez l'adulte.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du PR est à ce jour peu connue. La plupart des études se concentrent sur la maladie de Berger (N-IgA) et intè-

Tableau 43-I **Critères de classification du purpura rhumatoïde (EULAR/PRINTO/PRES).**

Chez un enfant ayant un purpura ou des pétéchies prédominant aux membres inférieurs, au moins un critère parmi les suivants : – douleurs abdominales – présence d'IgA à l'histologie – arthrite ou arthralgie – atteinte rénale

grent souvent la néphropathie du purpura rhumatoïde dans le cadre d'études plus larges sur les néphropathies à IgA (N-IgA). La N-IgA, bien plus fréquente, a donc été beaucoup plus étudiée et des progrès considérables ont été fait ces dernières années. Au cours de ces deux pathologies, les IgA jouent un rôle central. Le PR est, par définition, caractérisé par des dépôts intratissulaires (mésangiaux ou vasculaires) d'IgA et l'on retrouve, chez une majorité de patients, des complexes immuns circulants composés d'IgA_1 polymériques. Il existe par ailleurs des anomalies de la glycosylation de ces IgA, notamment du contenu en galactose et en acide sialique. Ces anomalies quantitatives et structurales des IgA modifieraient la liaison à leurs différents récepteurs, dont notamment le RFc-α-I (CD89) exprimé par les cellules sanguines circulantes et le récepteur de la transferrine (CD71) présent sur les cellules mésangiales. Ces IgA anormales induisent la libération, dans la circulation, de CD89 soluble qui participe à la formation des complexes circulants contenant des IgA. Ces complexes se déposent secondairement dans le mésangium rénal en se fixant à un second récepteur, le CD71, surexprimé par les cellules mésangiales des patients. Ils stimulent alors la production de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines ou facteurs de croissance) capables d'induire la prolifération des cellules mésangiales ou l'augmentation de la matrice extracellulaire. La progression des lésions est ensuite variable d'un patient à l'autre, dépendante, comme pour toute autre néphropathie, de son fond génétique.

Très peu de données sont disponibles concernant les facteurs génétiques associés au PR et encore moins sur des marqueurs prédictifs de leur évolution. Des études immunogénétiques montrent une prévalence de molécules HLA de classe I ou Bw35 et une fréquence du phénotype nul homozygote pour la fraction C4 du complément, plus élevé que dans la population générale, ainsi que plusieurs cas rapportés de PR et N-IgA dans une même famille.

DÉFINITION ET PRÉSENTATION CLINIQUE

Le PR peut se manifester à tout âge (de 5 mois à 89 ans), mais atteint principalement l'enfant entre 3 et 15 ans. C'est la plus fréquente des vascularites de l'enfant. Son incidence est de l'ordre de 6 à 22 cas pour 100 000 enfants par an. Il est beaucoup plus rare chez l'adulte. Le PR de l'adulte diffère de celui de l'enfant par son incidence et la gravité des manifestations cliniques.

Le PR s'installe sur un mode aigu et s'accompagne dans environ 50 p. 100 des cas d'une fièvre modérée.

L'*atteinte cutanée*, sous forme d'un purpura vasculaire infiltré touchant les zones déclives et d'hyperpression, est pratiquement constante. Ce purpura s'associe parfois à des éléments urticariens et à un œdème douloureux des extrémités. Chez l'adulte, il peut se compliquer de bulles hémorragiques, voire de nécrose.

Des *arthralgies* ou des *arthrites* touchant les grosses articulations sont présentes dans 65 à 80 p. 100.

Une *atteinte digestive* est notée dans 50 à 85 p. 100 des cas, elle est caractérisée par des douleurs abdominales, parfois intenses, pouvant traduire une ischémie digestive ou une invagination intestinale aiguë (notamment chez le jeune enfant).

L'atteinte rénale (30 à 60 p. 100) est d'autant plus fréquente et sévère que l'âge de début de la maladie augmente. Elle se traduit par une hématurie micro- ou macroscopique et plus rarement par une protéinurie, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale.

D'autres atteintes viscérales (pulmonaire, myocarde, testicules, œil) ont été occasionnellement rapportées.

Les *examens biologiques* montrent généralement un syndrome inflammatoire modéré, une augmentation des IgA sériques, parfois un facteur rhumatoïde IgA ou des ANCA-IgA. Des anomalies du bilan hépatique à type de cholestase sont fréquemment observées. Une hématurie, une protéinurie ou du sang dans les selles doivent être systématiquement recherchés. La biopsie cutanée d'une lésion récente (avec immunofluorescence directe) retrouve une vascularite leucocytoclasique – avec ou sans nécrose fibrinoïde – et des polynucléaires neutrophiles dans ou autour de la paroi des vaisseaux. Les dépôts d'IgA et souvent de C3 ne sont objectivés que dans environ 50 p. 100 des cas.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Dans les formes typiques de l'enfant, le diagnostic de PR peut être porté sur l'association de trois éléments cliniques :

— le purpura ;

— l'atteinte articulaire ;

— les signes digestifs ou rénaux (Tableau 43-I : critères les plus récents).

Dans les autres cas, il faut de préférence confirmer le diagnostic par une biopsie cutanée. Chez un adulte présentant des signes urinaires

(45 à 85 p. 100 des cas), il est recommandé de faire une ponction-biopsie rénale qui peut montrer des atteintes de sévérité variable, allant d'une glomérulonéphrite mésangiale à IgA à une glomérulonéphrite proliférative endo- et extracapillaire.

Le PR peut être difficile à distinguer des autres formes de « vascularites d'hypersensibilité » et doit en tout cas faire éliminer une vascularite associée aux ANCA qui nécessite un traitement plus agressif. Enfin, en cas de diagnostic de PR chez un sujet de plus de 50 ans, il est recommandé de rechercher une néoplasie sous-jacente, notamment des voies aériennes supérieures.

PRONOSTIC

Il est le plus souvent excellent. Il évolue généralement en une ou plusieurs poussées successives suivies d'une guérison spontanée dans un délai de 1 à 3 mois, mais il existe des formes à évolution plus prolongée.

Le pronostic du PR à la phase aiguë est lié aux complications digestives (10 p. 100 des cas).

À plus long terme, l'atteinte rénale peut persister et évoluer vers une insuffisance rénale chronique (5 p. 100 des cas chez l'enfant, 30 p. 100 des cas chez l'adulte), ce qui impose une surveillance biologique prolongée (bandelette urinaire, fonction rénale). Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont l'existence d'une insuffisance rénale et d'une protéinurie supérieure à un 1 g/j au moment du diagnostic ainsi que l'augmentation de la protéinurie durant le suivi.

Pour ce qui est des facteurs pronostiques histologiques, contrairement à ce que l'on observe chez l'enfant, la présence d'une prolifération extracapillaire ne semble pas, chez l'adulte atteint de néphropathie de PR, influencer le pronostic. Les lésions chroniques (fibrose interstitielle et sclérose glomérulaire) sont, comme au cours de toute néphropathie, corrélées au risque d'insuffisance rénale chronique.

TRAITEMENT

Il est essentiellement *symptomatique* : antalgiques et régime sans résidu ou repos digestif en cas d'intolérance digestive. Le repos au lit traditionnellement prescrit n'a qu'un rôle cosmétique sur le purpura.

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués en présence d'une atteinte digestive ou rénale. Enfin, les mesures

de néphroprotection sont recommandées chez tout patient ayant une atteinte rénale. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine doivent être utilisés en première intention pour obtenir un contrôle optimal de la pression artérielle et du débit de protéinurie. Un suivi spécialisé est nécessaire tant que persistent des anomalies cliniques ou biologiques. Puis, s'il n'existe plus aucune anomalie urinaire, que la fonction rénale est normale et la pression artérielle contrôlée, un suivi annuel est recommandé. Il faudra enfin être vigilant lors des grossesses futures des fillettes ayant présenté une néphropathie de PR. Les complications fœtomaternelles semblent en effet plus fréquentes.

Ces mesures symptomatiques sont généralement suffisantes. Des traitements plus spécifiques ont été proposés aux patients ayant une forme clinique préoccupante.

Les *corticostéroïdes* sont efficaces pour diminuer les douleurs abdominales et articulaires, comme les antalgiques usuels. Ils sont donc généralement utilisés en cas d'atteinte digestive sévère avec stricte surveillance médicochirurgicale. L'effet préventif de la corticothérapie sur l'atteinte rénale est controversé.

Chez les enfants présentant une *néphropathie sévère*, le traitement doit être discuté. Les résultats des études utilisant les stéroïdes seuls sont contradictoires et difficiles à interpréter car la plupart sont faites en l'absence de groupe contrôle et/ou sont rétrospectives. Les perfusions de méthylprednisolone relayées par une courte corticothérapie par voie orale (comme pour le traitement de la N-IgA selon le schéma thérapeutique proposé par Locatelli) sont le traitement le plus souvent prescrit par les pédiatres.

Des traitements plus agressifs, associant des immunosuppresseurs aux stéroïdes, n'ont pas démontré leur efficacité, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Des études sont en cours avec le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine et le rituximab.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schonlein purpura (HSP). Cochrane Database Syst Rev, 2009, *8* : CD005128.
2. Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis : pathophysiology, treatment, and future strategy. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, *6* : 679-689.
3. Garcia-Porrua C, Calvino M, Llorca J et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults : clinical differences in a defined population. Semin Arthritis Rheum, 2002, *32* : 149-156.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis : Ankara 2008. Part II : final classification criteria. Ann Rheum Dis, 2010, *69* : 798-806.

5. PERTUISET E, LIOTÉ F, LAUNAY-RUSS E et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. Semin Arthritis Rheum, 2000, *29* : 360-367.
6. PILLEBOUT E, THERVET E, HILL G et al. Henoch-Schönlein purpura in adults : outcome and prognostic factors. J Am Soc Nephrol, 2002, *13* : 1271-1278.
7. PILLEBOUT E, ALBERTI C, GUILLEVIN L et al. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch-Schönlein purpura. Kidney Int, 2010, *78* : 495-502
8. RONKAINEN J, NUUTINEN M, KOSKIMIES O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura : a retrospective cohort study. Lancet, 2002, *360* : 666-670.

Chapitre 44

Cryoglobulinémies

Benjamin Terrier et Pascal Cohen

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ayant la propriété de précipiter de façon réversible à une température inférieure à 37 °C. Selon la classification immunochimique de Brouet, on distingue les *cryoglobulines monoclonales* (type I) et les c*ryoglobulines mixtes* (types II et III).

Depuis 1974, la classification de Brouet et al. est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies, permettant de définir trois types :

— l'immunoglobuline du cryoprécipité peut être purement monoclonale, définissant la cryoglobulinémie monoclonale (*type I*) ;

— les cryoglobulines peuvent être composées d'une association d'immunoglobulines monoclonales, le plus souvent une IgM, et d'IgG polyclonales, définissant la cryoglobulinémie mixte monoclonale (*type II*) ;

— les cryoglobulines peuvent enfin être composées d'une association d'IgM et d'IgG polyclonales, définissant la cryoglobulinémie mixte polyclonale (*type III*).

Les cryoglobulinémies monoclonales de type I, qui représentent environ 25 p. 100 des cryoglobulinémies, sont toujours associées à la lymphoprolifération B, bénigne (gammapathie monoclonale de signification indéterminée) ou maligne (myélome multiple, lymphome B non hodgkinien). Les cryoglobulinémies mixtes de type II ou III, qui représentent 75 p. 100 de l'ensemble des cryoglobulinémies, sont associées avant tout aux infections chroniques, notamment l'infection par le virus de l'hépatite C qui représente la cause la plus fréquente, mais aussi aux hémopathies lymphoïdes B et aux maladies auto-immunes (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux systémique). Lorsqu'aucune cause n'est retrouvée, la cryoglobulinémie mixte est dite « essentielle ». La principale cause des cryoglobulinémies mixtes est l'infection chronique par le VHC. Au cours de cette infection, une

cryoglobuline mixte est détectée dans presque la moitié des cas. Elle est le plus souvent cliniquement asymptomatique.

Les vascularites cryoglobulinémiques sont des vascularites systémiques à dépôts de complexes immuns intéressant préférentiellement les petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules). Ce sont des affections chroniques, volontiers récidivantes, évoluant par poussées.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

(Tableau 44-I)

ATTEINTE CUTANÉE

Les manifestations cutanées sont quasi constantes et le plus souvent inaugurales. La principale manifestation est le purpura vasculaire, qui évolue par poussées successives, imprévisibles, parfois unique symptôme de la maladie et récidivant sur plusieurs années. Il intéresse les membres inférieurs ; il est, le plus souvent, spontanément résolutif en quelques jours pour laisser place à des lésions de dermite ocre. Il peut prendre une forme nécrotique, voire évoluer vers des ulcères douloureux siégeant aux membres inférieurs, de cicatrisation lente et difficile, et fréquemment récidivants.

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PÉRIPHÉRIQUE

La neuropathie périphérique est fréquente, de 5 à 91 p. 100 selon les séries. La forme habituelle est une polyneuropathie sensitive axonale distale, symétrique, prédominant aux membres inférieurs et d'installation subaiguë. Les troubles moteurs sont rares, l'évolution vers la chronicité est habituelle. La biopsie neuromusculaire met en évidence des lésions de vascularite lymphocytaire des petits vaisseaux de l'épinèvre, plus rarement des lésions de nécrose fibrinoïde. Une mononeuropathie multiple se développe plus rarement. Le déficit moteur est alors franc, installé en quelques jours, et est à l'origine de séquelles fonctionnelles souvent définitives.

ATTEINTE RÉNALE

Il s'agit d'une glomérulonéphrite membranoproliférative avec protéinurie et hématurie microscopique ; l'insuffisance rénale est

Tableau 44-I **Principales manifestations observées au cours des vascularites cryoglobulinémiques.**

Statut VHC	**Non-VHC**		**VHC**
Type	**Monoclonal**	**Mixte**	**Mixte**
Nombre de patients	64	242	165
Âge (ans)	65	63	60
Sexe féminin (p. 100)	56	69	54
Manifestations cliniques			
– peau (p. 100)	86	83	76
– purpura	69	75	71
– syndrome de Raynaud	30	26	–
– nécroses	28	16	1
– ulcères	27	14	4
– livedo	13	2	4
– articulations (p. 100)	28	40	53
– neuropathie périphérique (p. 100)	44	52	74
– système nerveux central (p. 100)	0	2	9
– rein (p. 100)	30	35	34
– digestif (p. 100)	0	5	7
Biologie			
– cryoglobuline (g/l)	1,55	0,94	1,04
– C4 (g/l)	0,09	0,07	0,09

habituellement modérée ; des régressions spontanées sont possibles ; l'évolution vers l'insuffisance rénale définitive est rare. La ponction-biopsie rénale montre une glomérulonéphrite membrano-proliférative dont certaines particularités permettent d'évoquer le diagnostic : volumineux thrombi-intraluminaux amorphes, membrane basale glomérulaire épaissie de façon diffuse avec aspect en double contour, prolifération extracapillaire très rare. Il existe souvent une vascularite des vaisseaux de petit et de moyen calibre,

avec nécrose fibrinoïde de la paroi et infiltration périvasculaire monocytaire. En immunofluorescence, on trouve des dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité et de C3. Les rechutes, fréquentes, exposent au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale chez environ 10 p. 100 des patients.

ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE

Il s'agit d'arthralgies d'horaire inflammatoire touchant les grosses articulations, mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes, bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles sont retrouvées chez 30 à 50 p. 100 des patients. Les arthrites vraies sont en revanche beaucoup plus rares.

ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE

L'atteinte neurologique centrale est rare et non spécifique. La preuve d'une localisation cérébrale de la vascularite ne repose que sur l'imagerie, en particulier sur l'angiographie qui peut montrer des irrégularités de calibre ou des occlusions sur les segments distaux des artères cérébrales. Les preuves histologiques sont exceptionnellement obtenues. Bien souvent, le mécanisme de l'ischémie demeure incertain.

Surtout décrite au cours des cryoglobulinémies monoclonales (type I), l'encéphalopathie par hyperviscosité peut survenir lorsque les concentrations de cryoglobuline sont très élevées. Elle est exceptionnelle au cours des cryoglobulinémies mixtes. L'évolution sous traitement est souvent spectaculaire, avec une récupération quasi complète dès la mise en route des échanges plasmatiques.

ATTEINTE DIGESTIVE

L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales, pouvant aller jusqu'à l'hémorragie digestive ou encore la perforation. L'atteinte digestive est la conséquence d'une vascularite mésentérique distale. Les endoscopies digestives peuvent retrouver une muqueuse colique ischémique, parfois des pétéchies évocatrices de vascularite, mais les données histologiques sont le plus souvent non spécifiques, et les lésions de vascularite sont observées seulement sur les pièces opératoires.

ATTEINTE CARDIAQUE

L'atteinte cardiaque est rare. Elle se manifeste par une atteinte diffuse des artérioles coronaires, pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque congestive sévère. On retrouve le plus souvent des anomalies électrocardiographiques, une élévation des enzymes cardiaques, des douleurs thoraciques, des anomalies échocardiographiques à type de dilatation ventriculaire gauche avec hypokinésie ventriculaire. Le tableau clinique est donc le plus souvent celui d'une cardiomyopathie dilatée. C'est l'une des causes de décès, et l'autopsie met en évidence des lésions de vascularite nécrosante des artérioles coronaires. L'atteinte des artères principales et de leurs branches est également rapportée réalisant un infarctus du myocarde.

SIGNES GÉNÉRAUX

Les signes généraux sont fréquents, mais leur retentissement est assez modeste. L'asthénie est l'un des signes les plus constants. Elle peut persister même après éradication de la cryoglobuline et des manifestations de la vascularite.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La mise en évidence de la cryoglobuline nécessite le respect de conditions de prélèvement, d'acheminement et d'opérations techniques à 37 °C. Le cryoprécipité est ensuite analysé par une électrophorèse puis typé par immuno-électrophorèse. Il peut être quantifié soit en pourcentage, soit en mg/l selon la technique de mesure.

Une activité du facteur rhumatoïde est souvent retrouvée, liée dans certaines cryoglobulinémies (dont la quasi-totalité des cryoglobulinémies associées au VHC) à la présence d'une IgM avec activité anti-IgG. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse peuvent trouver une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal, mais aussi une « fausse » hypogammaglobulinémie, qui se corrige si l'examen est réalisé à 37 °C. Il y a souvent un syndrome inflammatoire contemporain des poussées.

La présence d'une cryoglobulinémie peut enfin perturber certains résultats biologiques, avec notamment des variations de la protéinémie ou du taux des gammaglobulines ou une vitesse de sédimentation faussement normale, une pseudo-leucocytose, une pseudo-thrombocytose ou une pseudo-macrocytose globulaire.

ASSOCIATION AUX LYMPHOMES

La survenue d'un lymphome non hodgkinien au cours de l'évolution des cryoglobulinémies mixtes semble être particulièrement associée à l'infection chronique par le VHC. Toutefois, son incidence est très diversement appréciée. Il existe un risque relatif multiplié par 35 chez les patients infectés par le VHC avec cryoglobulinémie mixte, comparativement à la population générale. Si toutes les formes histologiques ont été rapportées, les lymphomes de faible grade de malignité sont prédominants, et la présence de sites extraganglionnaires est fréquente.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

CRYOGLOBULINÉMIES MONOCLONALES DE TYPE I

Évolution et pronostic

Les cryoglobulinémies de type I ont toujours été considérées comme particulièrement sévères, par l'importance des lésions cutanées et du fait de la maladie hématologique sous-jacente. Il ne semble cependant pas plus péjoratif que celui des cryoglobulinémies mixtes.

Traitement

Le traitement des cryoglobulinémies monoclonales dans le cadre des hémopathies malignes ne pose habituellement pas de difficultés car il rejoint celui de l'hémopathie sous-jacente. Chez les patients ayant une gammapathie monoclonale de signification indéterminée, les options thérapeutiques sont plus variables, allant de la corticothérapie seule à des associations aux agents alkylants, au rituximab ou aux nouvelles molécules comme le bortézomib, le thalidomide ou le lénalinomide pouvant être utile chez les patients sévères et/ou réfractaires, procurant des taux de réponse clinique d'environ 80 p. 100.

Certaines atteintes justifient un traitement spécifique en raison de leur retentissement. Des lésions ulcéro-nécrotiques extensives peuvent justifier des échanges plasmatiques ou des analogues de la prostacycline (iloprost). L'encéphalopathie par hyperviscosité liée à une très forte quantité de cryoglobulines circulantes justifie en urgence une forte corticothérapie associée à un ou plusieurs échanges plasmatiques

qui permettent d'épurer rapidement de grandes quantités de cryoglobulines et de normaliser la viscosité sanguine.

CRYOGLOBULINÉMIES MIXTES

Évolution et pronostic

Les cryoglobulinémies mixtes ont une évolution et un pronostic très variables dépendant de l'extension systémique de la maladie. Ainsi, à l'ère du dépistage de l'infection par le VHC, l'étude du pronostic des patients avec cryoglobulinémie mixte doit se faire en distinguant les patients VHC-positifs et VHC-négatifs. Chez les patients VHC-positifs, les causes de décès principales sont l'atteinte hépatique et les infections sévères. Les facteurs pronostiques péjoratifs sont l'existence d'une fibrose hépatique sévère et d'une vascularite sévère. L'utilisation de la bithérapie antivirale est associée à un bon pronostic, alors que l'utilisation d'immunosuppresseurs est associée à une mortalité accrue.

Chez les patients négatifs pour le VHC, les infections sévères sont la principale cause de décès. Les facteurs pronostiques péjoratifs de survie sont un âge supérieur à 65 ans, la présence d'une atteinte digestive, d'une atteinte pulmonaire et un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min.

Traitement des cryoglobulinémies mixtes associées au VHC

Devant une cryoglobulinémie symptomatique chez un patient infecté par le VHC, un traitement anti-VHC optimal permet d'obtenir une réponse clinique prolongée sur l'atteinte hépatique et sur les manifestations extrahépatiques liées à la cryoglobulinémie. Ainsi le traitement repose-t-il actuellement sur une association d'interféron pégylé et de ribavirine pour une durée d'environ 12 mois, indépendamment du génotype du virus. Chez les patients non répondeurs virologiques au traitement conventionnels, l'utilisation des thérapies spécifiques antivirales C (inhibiteurs de protéase NS3, inhibiteurs de polymérase…) pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

À côté du traitement antiviral, l'intérêt d'associer systématiquement une corticothérapie prolongée, un immunosuppresseur (hors rituximab) ou des plasmaphérèses n'a jamais été démontré, et ces traitements sont réservés aux formes graves avec atteinte viscérale sévère pour passer un cap et laisser le temps au traitement anti-VHC d'être efficace. Leur place est aussi devenue très restreinte, compte tenu en partie du risque infectieux associé à leur utilisation.

L'intérêt du rituximab a été en revanche bien étudié. Les études ont montré une supériorité de la combinaison bithérapie antivirale plus rituximab versus la bithérapie antivirale seule, avec une bonne tolérance, principalement sur la rapidité de rémission clinique et sur les taux de réponse rénale et immunologique complète. L'utilisation du rituximab en monothérapie chez les patients intolérants ou résistants au traitement antiviral constitue une alternative satisfaisante chez les patients symptomatiques, avec une bonne tolérance même chez les patients ayant une fibrose hépatique sévère.

Traitement des cryoglobulinémies mixtes non infectieuses

Au cours des cryoglobulinémies mixtes non infectieuses, il n'existe aucun consensus ni étude comparative. Devant cette absence de recommandation, le traitement des vascularites cryoglobulinémiques non VHC repose sur les corticoïdes, les échanges plasmatiques et sur les immunosuppresseurs.

Dans les formes mineures, le traitement repose sur l'absence d'exposition au froid, l'éradication des foyers infectieux, le repos en cas de poussées purpuriques, les antalgiques, voire les anti-inflammatoires non stéroïdiens en cas d'arthralgies ou d'arthrites. Les thérapeutiques vasodilatatrices peuvent être utilisées en cas de lésions ischémiques distales.

Dans les formes sévères ou récidivantes (neuropathie périphérique sévère, nécrose ou gangrène distale des membres, glomérulonéphrite extramembraneuse, atteinte digestive), une corticothérapie générale est souvent nécessaire, associée ou non au rituximab ou aux agents alkylants (notamment cyclophosphamide et chlorambucil).

Dans les formes particulièrement sévères, notamment avec insuffisance rénale, la réalisation d'échanges plasmatiques peut se discuter. Pour certains, ils sont très efficaces pour enrayer les poussées d'ulcères nécrotiques, mais exposent à un effet rebond à leur arrêt, voire à une véritable dépendance, obligeant à répéter les échanges sur le long terme avec tous les risques iatrogènes associés.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon N et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins : a report of 86 patients. Am J Med, 1974, *57* : 775-788.
2. Cacoub P, Musset L, Lunel-Fabiani F et al. Hepatitis C virus and essential mixed cryoglobulinemia. Br J Rheumatol, 1993, *32* : 689-692.
3. Rieu V, Cohen P, André MH et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinemia. Rheumatology, 2002, *41* : 291-300.

4. Saadoun D, Resche-Rigon M, Sène D et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. Blood, 2010, *116* : 326-34.
5. Terrier B, Krastinova E, Marie I et al. New insights into the management of non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis : data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood, 2012, *119* : 5996-6004.

Chapitre 45

Vascularites médicamenteuses

Claire Larroche

La pathologie iatrogène doit systématiquement être recherchée chez tout patient, les médicaments étant à l'origine de bien des pathologies, dont les vascularites. Il est d'ailleurs plus approprié aujourd'hui de parler de vascularite médicamenteuse, plutôt que de vascularite d'hypersensibilité ou de vascularite allergique.

Trois formes de vascularite médicamenteuse peuvent être individualisées : la *forme commune*, les *vascularites urticariennes* et les *vascularites avec anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles* (ANCA).

QUAND FAUT-IL PENSER À UNE VASCULARITE MÉDICAMENTEUSE ?

Il faut y penser dès l'interrogatoire, qui doit être attentif et précis ; il est également important de questionner le patient sur les allergies médicamenteuses qui sont l'un des facteurs environnementaux significativement corrélés avec la survenue d'une vascularite systémique dans l'étude cas-témoins de l'équipe de Suzanne E. Lane.

QUELS PRINCIPAUX MÉDICAMENTS RECHERCHER À L'INTERROGATOIRE ? (Tableau 45-I)

Cette liste n'est pas exhaustive, et tout médicament suspect doit donc déclencher une enquête de pharmacovigilance si les preuves de son implication semblent suffisantes. Le délai moyen de survenue étant de 10 jours pour les vascularites médicamenteuses urticariennes (maladie sérique), 2 mois pour les vascularites communes et plus d'un an pour les vascularites avec ANCA, il faut parfois remonter loin dans le temps à l'interrogatoire pour retrouver le médicament responsable.

Tableau 45-I **Principales classes médicamenteuses à l'origine d'une vascularite médicamenteuse** (fichier de pharmacovigilance et littérature).

Classe médicamenteuse	Médicaments	Type de vascularite
Anti-asthmatiques	Antileucotriènes	ANCA+, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)
Antibiotiques	Pénicillines, carbapénèmes, céphalosporines, sulfamides, quinolones, tétracyclines (minocycline), macrolides, antituberculeux	Commune, ANCA+ (minocycline, ciprofloxacine)
Anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires	Antivitamine K, héparine, streptokinase, clopidogrel	Commune
Antidépresseurs	Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la stérotonine, imipraminiques	Commune
Anti-épileptiques, neuroleptiques	Hydantoïnes, carbamazépine, acide valproïque, clozapine	Commune, ANCA+ (phénytoïne, clozapine)
Antihistaminiques	Antihistaminiques H_2 (cimétidine)	Commune

(*suite*)

Tableau 45-I **Principales classes médicamenteuses à l'origine d'une vascularite médicamenteuse** (fichier de pharmacovigilance et littérature) (*suite*).

Classe médicamenteuse	**Médicaments**	**Type de vascularite**
Antihypertenseurs	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, hydralazine	Commune, ANCA+ (hydralazine)
Anti-inflammatoires	AINS et coxib	Commune
Anti-inflammatoires coliques	Sulfasalazine, mésalazine	ANCA+
Antinéoplasiques, antimétabolites, immuno-dépresseurs	Allopurinol, colchicine, azathioprine, méthotrexate, léflunomide, cyclophosphamide, ciclosporine, aracytine, melphalan, rétinoïdes, tamoxifène, tacrolimus, cladribine, gemcitabine, erlotinib	Commune, ANCA+ (allopurinol)
Antithyroïdiens	Propylthiouracile, carbimazole, méthimazole	ANCA+
Biothérapies	Facteurs de croissance leucocytaires (G- et GM-CSF), anti-TNF-α, interféron α, bevacizumab	Commune, ANCA+ (bevacizumab)
Dérivés sulfhydriles	D-Pénicillamine	ANCA+
Diurétiques	Diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés, spironolactone	Commune
Vaccins	Antigrippal, antihépatites A et B, antirubéole, antipneumocoque	Urticarienne
Autres	Bromide, paracétamol, sels d'or, metformine, quinine, méfloquine, aciclovir, zidovudine, indinavir, griséofulvine, diazépam, oméprazole, éphédrine…	Commune

SOUS QUELLE FORME CLINIQUE SE PRÉSENTENT LES VASCULARITES MÉDICAMENTEUSES ?

• *Peau* : les vascularites médicamenteuses atteignent majoritairement la peau, mais les localisations viscérales restent possibles et ne doivent en aucun cas exclure le diagnostic, en particulier dans les vascularites médicamenteuses avec ANCA. L'atteinte cutanée, touchant habituellement les membres inférieurs, consiste en un purpura palpable déclive et/ou une éruption maculopapuleuse, parfois des nodules, des bulles hémorragiques ou des ulcères. Habituellement, toutes les lésions cutanées sont de même âge. Une urticaire vasculaire localisée au tronc est retrouvée dans les vascularites médicamenteuses urticariennes. Des gangrènes digitales peuvent être rencontrées dans les vascularites médicamenteuses avec ANCA.

• *Articulations* : les manifestations articulaires sont fréquentes, allant des arthralgies migratrices aux mono- ou polyarthrites, les arthromyalgies des membres inférieurs étant plus fréquentes dans les vascularites médicamenteuses avec ANCA.

• *Atteintes viscérales* : elles sont souvent l'apanage des vascularites médicamenteuses avec ANCA où les atteintes rénale et pulmonaire sont constantes, accompagnées de signes généraux. Il s'agit d'une glomérulonéphrite à croissants, d'une hémorragie intra-alvéolaire, et, dans certains cas, de signes ORL mimant une granulomatose avec polyangéite. Mais il ne faut pas oublier de rechercher une atteinte viscérale dans les vascularites médicamenteuses communes, même si elles sont rares.

QUE TROUVE-T-ON À L'EXAMEN HISTOLOGIQUE ?

Dans les vascularites médicamenteuses communes, la biopsie cutanée montre une atteinte prédominante des petits vaisseaux avec, au début, un infiltrat à polynucléaires neutrophiles (PNN) de la paroi et une leucocytoclasie (destruction des PNN avec formation de « poussières nucléaires »), extravasation d'érythrocytes puis une prédominance des cellules mononucléées avec une nécrose fibrinoïde. Toutes les lésions sont du même âge et l'immunofluorescence directe met en évidence des dépôts d'IgG, d'IgM et de C3. Dans les vascularites médicamenteuses urticariennes, le derme superficiel est le siège d'une infiltration à PNN. Dans les vascularites médicamenteuses avec

ANCA, la peau étant plus rarement atteinte, c'est l'histologie rénale qui montre une glomérulonéphrite extracapillaire.

QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES SONT INFORMATIFS DANS LES VASCULARITES MÉDICAMENTEUSES ?

• Le *bilan inflammatoire* (VS, CRP, fibrinogène) est souvent normal ou peu perturbé dans les vascularites médicamenteuses communes. Un syndrome inflammatoire est fréquent dans les vascularites médicamenteuses urticariennes et avec ANCA.

• Une *hyperéosinophilie* doit faire rechercher une vascularite médicamenteuse avec ANCA (granulomatose éosinophilique avec polyangéite [Churg-Strauss]).

• Le *complément* est normal dans les vascularites médicamenteuses communes, mais il est consommé dans les vascularites urticariennes et avec ANCA.

• Les *anticorps antinucléaires* et un *facteur rhumatoïde* sont fréquemment retrouvés dans les vascularites médicamenteuses urticariennes et avec ANCA, et des *ANCA* à fluorescence périnucléaire dirigés contre la myéloperoxidase (p-ANCA anti-MPO) sont retrouvés dans les vascularites médicamenteuses avec ANCA. Les auto-anticorps ne sont habituellement pas retrouvés dans les vascularites médicamenteuses communes.

OÙ SE POSITIONNENT LES VASCULARITES MÉDICAMENTEUSES DANS LA CLASSIFICATION DES VASCULARITES SYSTÉMIQUES ?

Dans la nomenclature des vascularites systémiques proposées par la conférence de consensus de Chapel Hill en 2012, les vascularites médicamenteuses sont regroupées dans les vascularites d'étiologie connue : *drug-associated immune complex vasculitis* et *drug-associated ANCA-associated vasculitis*.

CAS PARTICULIER DES VACCINS

Les vaccins ont fait couler beaucoup d'encre sur le plan médiatique, en particulier le vaccin contre l'hépatite B. Certains vaccins sont incriminés dans la survenue de vascularites médicamenteuses (*voir* Tableau 45-I) mais les cas restent rares. Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), il semble que les vaccinations et les désensibilisations aient un rôle délétère en précipitant les poussées. L'absence d'association statistique positive entre les vaccinations récentes datant de moins de 6 mois et la survenue des vascularites systémiques renforce le fait que la balance bénéfice/risque penche clairement en faveur du bénéfice des vaccinations.

CAS PARTICULIER DES VASCULARITES MÉDICAMENTEUSES AVEC ANCA

Les antagonistes sélectifs des récepteurs aux leucotriènes (montélukast, zafirlukast, pranlukast) sont responsables, chez un petit nombre de patients, de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) soit à l'arrêt d'une corticothérapie générale ou inhalée, soit sans corticothérapie associée. Les autres médicaments (*voir* Tableau 45-I) donnent des tableaux proches de la polyangéite microscopique ou de la granulomatose avec polyangéite (Wegener). Contrairement aux vascularites médicamenteuses communes avec atteinte cutanée exclusive où l'arrêt du médicament conduit en général à la guérison du patient, les vascularites médicamenteuses avec atteinte multiviscérale sont responsables du décès des patients dans 10 p. 100 des cas et nécessitent un traitement plus agressif (corticoïdes, immunosuppresseurs…).

CONCLUSION

Tout clinicien qui pense à une vascularite médicamenteuse doit se poser les questions suivantes :

• La clinique et l'histologie sont-elles évocatrices de vascularite médicamenteuse ?

- Le délai entre la prise du médicament et la survenue de la vascularite est-il compatible ?
- L'arrêt du médicament entraîne-t-il la guérison de la vascularite ?
- La réintroduction accidentelle du médicament incriminé déclenche-t-elle la vascularite ?
- Y a-t-il des cas publiés de vascularite avec le médicament incriminé ?
- Les preuves de causalité du médicament sont-elles suffisantes ?

POUR EN SAVOIR PLUS

1. CHOI HK, MERKEL PA, WALKER AM, NILES JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis : prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. Arthritis Rheum, 2000, *43* : 405-413.
2. DUBOST JJ, TOURNADRE A, SAUVEZIE B. Vascularites médicamenteuses. Rev Rhum, 2002, *69* : 370-375.
3. JENNETTE JC, FALK RJ, BACON PA et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculatides. Arthritis Rheum, 2013, *45* : 1-11.
4. LANE SE, WATTS RA, BENTHAM G et al. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis ? A case-control study. Arthritis Rheum, 2003, *48* : 814-823.
5. MERKEL PA. Drug-induced vasculitis. Rheum Dis Clin North Am, 2001, *27* : 849-862.

Chapitre 46

Vascularites rétiniennes

Mikael Guedj, Astrid Quéant,
Christian Pagnoux et Dominique Monnet

DÉFINITION

Le terme de « vascularite rétinienne » est un abus de langage, car il ne repose pas sur une preuve anatomopathologique comme pour les vascularites systémiques, mais sur une suspicion clinique (engainement des vaisseaux rétiniens), mais les vascularites sont souvent révélées et confirmées par l'angiographie à la fluorescéine.

Ainsi le terme de vascularite rétinienne est-il défini par une hyperfluorescence anormale des parois vasculaires au niveau des artères ou des veines de la rétine, plus ou moins associée à une extravasation de colorant au temps tardif de l'angiographie. Il serait donc plus juste de parler d'*atteinte vasculaire inflammatoire rétinienne*.

SÉMIOLOGIE ET COMPLICATIONS

CLINIQUE

Certaines formes de vascularites rétiniennes peuvent être visualisées dès l'examen clinique du fond d'œil et sans recours à l'angiographie, décrites comme des engainements blanchâtres (Figure 46-1) autour des vaisseaux rétiniens ou des réductions de calibre de ces derniers. Elles peuvent être longtemps asymptomatiques, surtout lorsqu'elles sont modérées et/ou limitées aux seuls vaisseaux périphériques de la rétine, comme au cours des formes peu évoluées de sarcoïdose ou de sclérose en plaques.

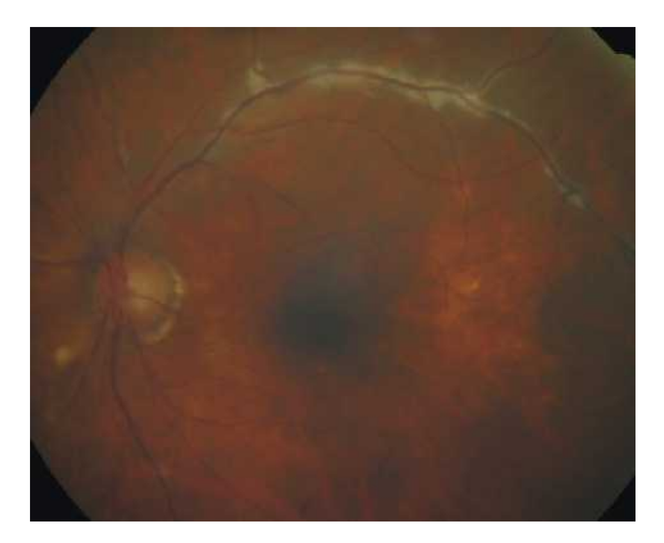


Figure 46-1 **Engainements vasculaires autour de l'arcade veineuse temporale supérieure de la rétine.**

ANGIOGRAPHIE

L'extravasation de produit de contraste est d'intensité très variable, allant d'une simple hyperfluorescence des parois vasculaires jusqu'à des diffusions massives sur les temps tardifs de la séquence angiographique. Les vascularites angiographiques sont jugées préoccupantes lorsqu'elles siègent au pôle postérieur, c'est-à-dire lorsqu'elles touchent les premières divisions des vaisseaux rétiniens proches de la macula. Il n'existe cependant aucune classification consensuelle internationale pour quantifier l'intensité des vascularites angiographiques rétiniennes (Figure 46-2). Elles peuvent entraîner un œdème maculaire si ces diffusions sont chroniques et importantes.

COMPLICATIONS

Les vascularites peuvent s'exprimer de manière bruyante et entraîner des occlusions artérielles ou veineuses, parfois source d'ischémie rétinienne sévère comme au cours de la maladie d'Eales ou de la maladie de Behçet avec atteinte d'artérioles rétiniennes. Ces

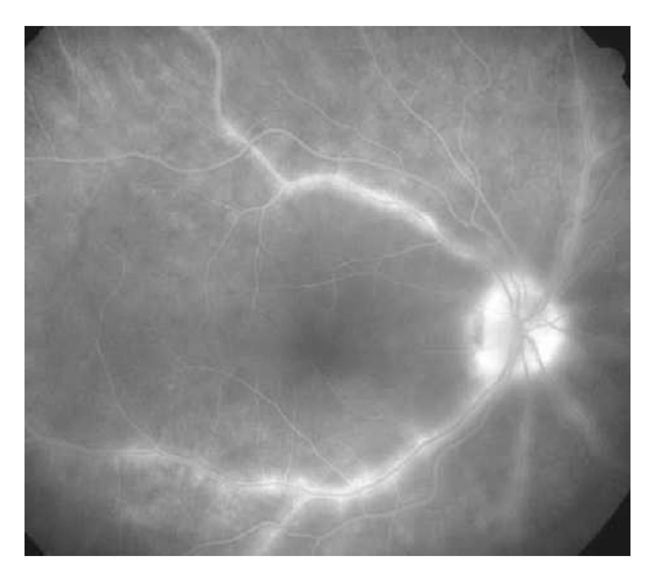


Figure 46-2 **Vascularites angiographiques aux dépens des veines au pôle postérieur au cours d'une choriorétinopathie de type *birdshot*, associée à une papillite, sans œdème maculaire associé.**

atteintes ischémiques peuvent être particulièrement brutales dans les rétinites d'origine virale, notamment herpétiques nécrosantes (*acute retinal necrosis* [ARN]). Des hémorragies rétiniennes en taches et profondes, des nodules cotonneux, des plages de rétine blanche et des vaisseaux déshabités (aspect d'« arbre mort » artériel) sont autant de signes cliniques évocateurs d'ischémie rétinienne. En l'absence de photocoagulation de ces territoires privés de vascularisation, une néo-vascularisation prérétinienne peut survenir et se compliquer à terme de glaucome néovasculaire, qui assombrit le pronostic visuel de ces atteintes ischémiantes.

CRITÈRES D'ANALYSE DES VASCULARITES RÉTINIENNES

Ils sont présentés dans le tableau 46-I.

Tableau 46-I **Critères d'analyse des vascularites rétiniennes [1].**

Type de vaisseaux atteints	Artères, veines ou mixtes
Calibre et localisation des vaisseaux atteints	Gros vaisseaux du pôle postérieur, moyenne périphérie, extrême périphérie ou diffus
Nombre de quadrants atteints	1 à 4
Intensité des vascularites	Imprégnation discrète des parois vasculaires (visible aux temps tardifs de l'angiographie) Imprégnation visible des parois vasculaires (visible aux temps précoces de l'angiographie) Diffusion de la fluorescéine au bord des parois vasculaires Diffusion massive de la fluorescéine à distance du bord des parois vasculaires
Retentissement maculaire	Œdème ou ischémie maculaire
Occlusions vasculaires	Occlusions artérielles ou veineuses
Territoires ischémiques	Zones ischémiques focales ou territoires ischémiques périphériques diffus

CLASSIFICATION DES VASCULARITES RÉTINIENNES

Les vascularites rétiniennes sont caractérisées par une très grande diversité étiologique, rendant la démarche diagnostique souvent difficile devant des vascularites isolées. Le tableau 46-II propose une classification des vascularites rétiniennes en fonction de leurs causes, réparties selon l'origine, infectieuse ou inflammatoire, et selon leur atteinte, systémique ou limitée à l'œil.

Il est possible de répartir schématiquement ces causes de vascularites rétiniennes selon les grands cadres sémiologiques suivants.

VASCULARITES ARTÉRIELLES OU VEINEUSES

Les vascularites veineuses sont de loin les plus fréquentes et les moins spécifiques. À l'inverse, la présence beaucoup plus rare de

Tableau 46-II **Classification étiologique des principales causes de vascularites rétiniennes.**

	Inflammatoires	Infectieuses
Maladies systémiques	*Sarcoïdose* +++ (périphlébites) *Maladie de Behçet* ++ (vascularite artérielle) *Sclérose en plaques* ++ (périphlébites) Lupus (vascularite artérielle) Sclérodermie (vascularite artérielle) Dermatomyosite (vascularite artérielle) Polychondrite atrophiante Polymyosite (vascularite artérielle) Granulomatose avec polyangéite (Wegener) Ganulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) Polyangéite microscopique (vascularite artérielle) Maladie de Crohn (périphlébites) Syndrome de Cogan (vascularite artérielle) SICRET ou syndrome de Susac	*Tuberculose* *Syphilis* *Infection par le VIH* Nécrose rétinienne virale externe progressive (PORN) Toxoplasmose oculaire de l'immuno-déprimé Candidose Maladie de Lyme Leptospirose Bartonellose (maladie des griffes du chat) Brucellose Risckettsiose HTLV-1
Atteintes limitées à l'œil	*Uvéite intermédiaire idiopathique du sujet jeune* (« pars planite », périphlébites) Choriorétinopathie de type *birdshot* (veineuse) Choroïdite multifocale Épithéliopathie en plaques Maladie d'Eales (périphérique mixte) syndrome IRVAN (*idiopathic retinitis vasculitis aneurysms neuroretinitis*) Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et ophtalmie sympathique (rares)	Toxoplasmose oculaire de l'immuno-compétent (artérite de Kyrieleis) *Nécrose rétinienne aiguë virale* (ARN) à HSV, VZV Toxocarose

HSV : virus herpès simplex ; VZV : virus varicelle-zona.

vascularites artérielles dans un tableau d'uvéite permet de restreindre notablement les causes à la maladie de Behçet et aux nécroses rétiniennes aiguës (ARN). Des connectivites peuvent également entraîner des vascularites artérielles rétiniennes, mais sans uvéite (lupus, PAN, granulomatose éosinophilique avec polyangéite [Churg-Strauss], dermatomyosite…).

VASCULARITES ASSOCIÉES À DES LÉSIONS CHOROÏDIENNES

Dominées par la *toxoplasmose oculaire*, où les lésions typiques de la maladie (foyer blanc actif à proximité d'une cicatrice pigmentée ancienne) sont volontiers associées à des vascularites (caractérisées par des taches blanches péri-artérielles, artérite de Kyrieleis), la présence de foyers rétiniens coexistant avec des vascularites permet d'orienter le diagnostic.

Les lésions de *choroïdite multifocale* (CMF) se présentent comme des taches profondes jaunâtres, le plus souvent bilatérales, de petite taille, prédominant en moyenne périphérie, parfois d'âge différent et dont certaines ont pu devenir atrophiques. La choroïdite multifocale avec panuvéite de la femme jeune est volontiers récidivante, et ses complications, dominées par l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, en dégradent le pronostic.

L'association de taches de choroïdite multifocale périphérique et de vascularites veineuses est fortement évocatrice de sarcoïdose.

Forme mineure et centrale de la choroïdite multifocale, la *choroïdite ponctuée interne* (PIC) est peu inflammatoire, mais se complique fréquemment de néovascularisation choroïdienne (un tiers des cas) : les taches sont limitées au pôle postérieur, il n'y a pas d'inflammation antérieure ou d'œdème maculaire associé, ni de récurrences.

La *choriorétinopathie de type birdshot* est de diagnostic quasi clinique dans sa forme typique, devant l'aspect caractéristique des taches visibles au fond d'œil, ressemblant aux conséquences d'un tir de grenaille pour oiseau (*birdshot*). Il doit être complété par la recherche de l'allèle HLA-A29, principal gène de prédisposition à la maladie et présent chez près de 100 p. 100 des patients. Cependant, la grande variabilité des présentations cliniques (s'étendant des atteintes inflammatoires avec œdème maculaire et vascularites aux formes atrophiques dites « pseudo-rétinites pigmentaires ») et des modes évolutifs de la maladie complique souvent l'analyse. Le traitement reste empirique, mais l'analyse standardisée des paramètres cliniques et des examens complémentaires (champ visuel, angiographie, OCT) permet d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques à la présentation de la maladie.

VASCULARITES RÉTINIENNES ASSOCIÉES À DES FOYERS NÉCROTICOHÉMORRAGIQUES

Les virus varicelle-zona (VZV) et herpès simplex (HSV) peuvent entraîner des *rétinopathies virales nécrosantes avec vascularites ischémiantes* dont l'évolution est très rapide et le pronostic redoutable. On parle de *nécrose rétinienne aiguë* chez l'immunocompétent et de *nécrose rétinienne externe progressive* (*progressive outer retinal necrosis* [PORN]) chez le sujet immunodéprimé. Si ces deux entités proviennent de la réactivation d'une infection herpétique latente, elles se distinguent par la réponse immunitaire de l'hôte : extrêmement inflammatoire pour l'immunocompétent, mais sans inflammation associée (notamment hyalite) chez l'immunodéprimé. L'évolution habituelle de ces rétinites est sévère car elles peuvent se compliquer rapidement de nécrose du pôle postérieur, d'atrophie optique, de décollement de rétine avec un risque de cécité. Le pronostic est conditionné par la précocité du diagnostic et la mise en route du traitement antiviral (aciclovir ou valaciclovir). Cette entité reste malgré tout redoutable, tant chez l'immunodéprimé que chez l'immunocompétent, avec un risque de bilatéralisation qui impose souvent un traitement viroprophylactique à vie.

Par ailleurs la gravissime *rétinite à CMV*, infection opportuniste définissant l'entrée en stade SIDA du patient infecté par le VIH avec un taux de CD4 généralement inférieur à 50 cellules/mm^3, est considérée comme une entité distincte avec une présentation caractéristique (rétine d'aspect « tomato-ketchup »). Sa fréquence et sa corrélation avec un pronostic vital plus sombre ont été transformées par la généralisation des trithérapies antivirales dans les pays développés.

Dans la *maladie de Behçet*, l'uvéite est l'un des critères clefs du diagnostic et est inaugurale dans un cas sur cinq en moyenne. Non granulomateuse (à précipités rétrocornéens fins), l'uvéite peut comporter une part antérieure aiguë et douloureuse, souvent à hypopion, mais toute sa sévérité dépend de l'atteinte postérieure (rétinienne), caractérisée par des foyers nécroticohémorragiques et des vascularites (veineuses et/ou artérielles), dont la localisation centrale peut faire chuter rapidement l'acuité visuelle de manière irréversible (Figures 46-3 et 46-4).

La colchicine (pour l'aphtose), l'aspirine et les corticoïdes oraux sont suffisants pour les formes non sévères de la maladie et sans atteinte ophtalmologique, l'arsenal thérapeutique doit s'intensifier fortement en cas d'atteinte rétinienne, même minime, de Behçet. Le recours aux immunosuppresseurs (azathioprine en première intention) est requis et améliore le pronostic visuel à long terme. Des bolus de cyclophosphamide peuvent même être associés à des bolus initiaux de Solu-Médrol® dans les formes sévères avec atteinte maculaire, avant un relais par azathioprine et prednisone en traitement d'entretien de plusieurs années.

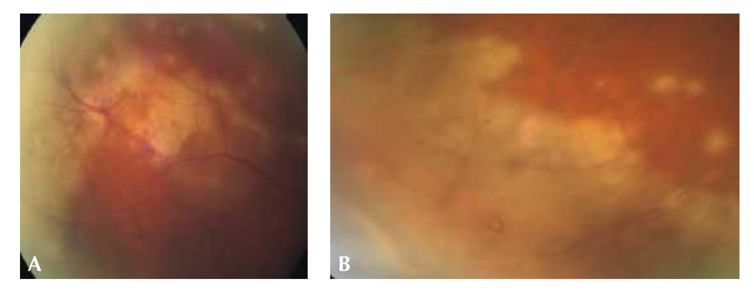


Figure 46-3 **Foyers confluents périphériques de rétinite virale avec « front de nécrose ».** Celui-ci est bien visible sur l'image de droite. Le diagnostic différentiel entre une nécrose rétinienne aiguë et une maladie de Behçet peut être particulièrement difficile.

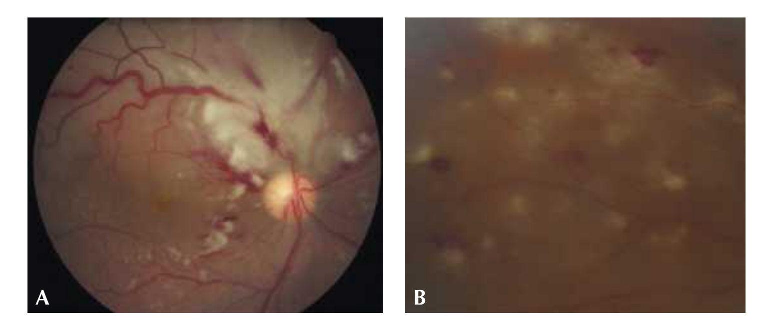


Figure 46-4 **Thrombose veineuse spectaculaire et foyers nécroticohémorragiques d'une atteinte rétinienne de maladie de Behçet.**

Le suivi est placé sous la menace constante de récidives homo- ou controlatérales, justifiant la plupart du temps le maintien au long cours de faibles doses de cortisone et d'immunosuppresseurs.

VASCULARITES RÉTINIENNES ŒDÉMATEUSES SANS FOYER RÉTINIEN ASSOCIÉ

La vascularite rétinienne œdémateuse sans foyer rétinien associé est la forme la plus fréquente de vascularite veineuse rétinienne (périphlébite), elle s'intègre souvent dans le cadre d'une uvéite intermédiaire avec hyalite d'intensité variable, parfois condensée sous forme de *snowballs* (ou œufs de fourmis) ou de « banquise », dont les principales causes

sont une sarcoïdose, une sclérose en plaques et une uvéite intermédiaire idiopathique du sujet jeune (autrefois appelée « pars planite »).

VASCULARITES RÉTINIENNES ISCHÉMIQUES ISOLÉES SANS FOYER ASSOCIÉ

Les atteintes ophtalmologiques du *lupus érythémateux systémique* sont dominées par les vascularites rétiniennes, qui ne sont responsables de baisse de vision que si elles sont compliquées d'œdème maculaire ou papillaire ou d'occlusion vasculaire avec ischémie rétinienne.

La rétinopathie lupique peut prendre la forme d'une *rétinopathie de Purtscher*, décrite à l'origine dans les suites d'un traumatisme non direct sur l'œil et caractérisée par l'association au fond d'œil de nodules cotonneux et de taches blanches (*fleckens*) répartis autour de la papille (Figure 46-5). Ce tableau est la conséquence d'occlusions artériolaires sévères.

Ce tableau (dit « pseudo-Purtscher » s'il ne survient pas en contexte traumatique) doit faire rechercher une pancréatite aiguë et des vascularites systémiques (lupus et syndrome des antiphospholipides en premier lieu, mais aussi sclérodermie, dermatomyosite, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombotique thrombocytopénique, cryoglobulinémie…).

Le traitement, mal codifié, reste souvent celui de l'étiologie et peut comprendre des corticoïdes, des anticoagulants, des plasmaphérèses ou des immunosuppresseurs.

D'autres maladies sont responsables d'atteintes vasculaires rétiniennes ischémiantes :

— la *maladie d'Eales*, d'origine mal connue et définie par des territoires capillaires ischémiques bilatéraux, souvent compliqués de néovascularisation périphérique et d'hémorragies intravitréennes ;

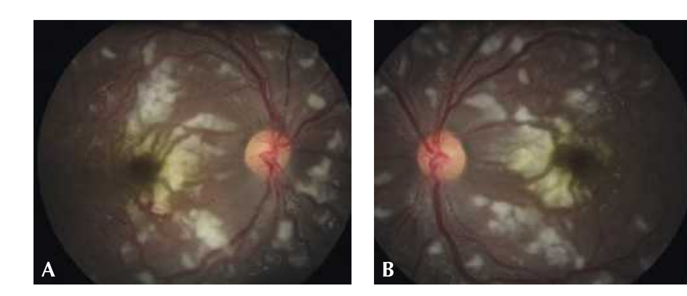


Figure 46-5 **Nodules cotonneux bilatéraux de répartition péripapillaire.**

— le *syndrome d'IRVAN* (*idiopathic retinitis vasculitis aneurysms neuroretinis*) est une entité rarissime définie par de multiples dilatations anévrysmales des artérioles rétiniennes associées à une papillite et à des territoires extensifs de non-perfusion capillaire périphériques ;

— le *syndrome de Susac* ou *SICRET* (*small infarctions of cochlear, retinal and encephalic tissue*), atteinte rare, affectant des sujets jeunes (prédominance féminine, patients de moins de 30 ans) et caractérisée par l'association d'une encéphalopathie aiguë et d'une perte de l'audition (basses fréquences). Les occlusions rétiniennes sont artérielles, associées à des vascularites rétiniennes. La physiopathologie est inconnue, même si un mécanisme auto-immun est largement suspecté.

Le diagnostic différentiel est représenté par les atteintes des vaisseaux rétiniens (occlusion notamment), entraînant un aspect angiographique parfois semblable aux vascularites, mais sans contexte inflammatoire ou d'auto-immunité. Il convient de mentionner certaines formes de drépanocytose (forme SC), pourvoyeuses d'occlusions vasculaires périphériques compliquées de néovascularisation, d'occlusion artérielles d'origine emboligène et d'occlusion veineuse d'origine cardiovasculaire ou liée à une coagulopathie, qui ne répondent pas à la définition de vascularites rétiniennes.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Brezin AP, Guillevin L. Société française d'ophtalmologie. Les uvéites, rapport SFO. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2010.
2. Guedj M, Monnet D. Complications ophtalmologiques aiguës des maladies systémiques. *In* : YE Claessens, L Mouthon. Maladies rares en médecine d'urgence. Paris, Springer, 2013 : 219-237.
3. Hughes EH, Dick AD. Review. The pathology and pathogenesis of retinal vasculitis. Neuropthol Appl Neurobiol, 2003, *29* : 325-340.
4. Perez VL, Chaval SH, Ahmed M et al. Ocular manifestations and concept of systemic vasculitides. Surv Ophthalmol, 2004, *49* : 399-418.
5. Safran AB, Vighetto A. Neuro-ophtalmologie. *In* : J Flament, D Storck. Œil et pathologie générale. Paris, Masson, 1997.
6. Thorne JE, Jabs DA. Ocular manifestations of vasculitis. Rheum Dis Clin North Am, 2001, *27* : 761-779.
7. Walton RC, Ashmore ED. Retinal Vasculitis. Curr Opin Ophthalmol, 2003, *14* : 413-419.

Chapitre 47

Vascularites du système nerveux central

Hubert de Boysson et Christian Pagnoux

Les vascularites du système nerveux central (SNC) sont rares, mais potentiellement graves et responsables d'une importante morbi-mortalité. Elles sont dites secondaires lorsqu'elles surviennent au cours de maladies générales (systémiques, infectieuses ou néoplasiques). Lorsque l'atteinte du SNC semble isolée, elles sont dites primitives. La suspicion de vascularite du SNC impose donc un large bilan dont l'objectif est à la fois de confirmer l'atteinte vasculaire inflammatoire et de déterminer le caractère primitif ou secondaire de l'affection.

Le *diagnostic* de vascularite repose idéalement sur les résultats d'une biopsie cérébrale, mais qui est en pratique rarement réalisée. Le plus souvent, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques ainsi que l'exclusion, pas toujours aisée, de l'ensemble des diagnostics différentiels. La prise en charge thérapeutique de ces vascularites du SNC reste délicate et peu de données sont disponibles dans la littérature.

Aucune manifestation clinique et/ou radiologique n'est en soi spécifique de vascularite du SNC. Le *tableau clinique* est extrêmement polymorphe et dépend du territoire vasculaire atteint et de l'étendue des lésions. Le mode d'entrée dans la maladie s'étend de formes extrêmement bruyantes et aiguës à des formes plus insidieuses et chroniques. Les céphalées sont fréquentes et peuvent être aiguës ou chroniques. Les déficits neurologiques en rapport avec des accidents ischémiques, ou plus rarement hémorragiques, sont également fréquents. Des manifestations encéphalopathiques sont courantes, à type de troubles cognitifs, de troubles de la vigilance, d'épilepsie ou de troubles psychiatriques.

L'*IRM* et l'*angio-IRM cérébrale* (et médullaire si nécessaire) sont des examens clefs. La suspicion de vascularite du SNC impose de réaliser plusieurs séquences (séquences T1, T1 avec injection de gadolinium, T2/FLAIR, en écho de gradient T2*, de diffusion ainsi que les séquences vasculaires TOF et 3D TOF). Typiquement, en IRM, il existe des infarctus de taille variable, corticaux ou profonds, volontiers associés à des séquelles d'hémorragies cérébrales symptomatiques ou non (*microbleeds* visibles en séquence IRM en écho de gradient T2*). Il peut exister des prises de contraste corticales et surtout méningées, témoignant d'une inflammation diffuse. Tous les hypersignaux de la substance blanche visibles en séquences T2 et FLAIR sur une IRM au cours d'une maladie systémique ne doivent pas être systématiquement interprétés comme des signes d'atteinte microvasculaire (des hypersignaux de la substance blanche sont présents chez plus de 50 p. 100 des patients après 60 ans, d'origine variée comme l'hypertension artérielle ou des lésions de démyélinisation). De rares observations rapportent des tableaux de vascularites cérébrales ayant, à l'imagerie, un aspect pseudo-tumoral et nécessitant une biopsie pour exclure une tumeur maligne.

La sensibilité élevée de l'IRM ne permet cependant pas de déceler toutes les anomalies des vaisseaux de petite taille. L'angio-IRM ne permet pas de visualiser les vaisseaux inférieurs à 800 µm. Le développement des IRM 3 teslas et des nouveaux scanners multibarrettes haute résolution devrait permettre de gagner en sensibilité. L'angiographie cérébrale conventionnelle reste donc le *gold standard* et permet de visualiser les plus petits vaisseaux jusqu'à 500 µm. Elle est surtout indiquée pour les patients avec une angio-IRM normale.

L'existence, en angio-IRM ou en angiographie, de sténoses multiples touchant plusieurs vaisseaux dans différents territoires, associées à des images d'occlusions et/ou de micro-anévrysmes est très en faveur de vascularite, mais non spécifique. Les principaux *diagnostics différentiels* sont l'athéromatose intracrânienne (les lésions sont souvent plus diffuses et concernent des patients avec de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire) et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (tableau souvent plus aigu avec fréquent facteur déclenchant et atteinte vasculaire réversible en quelques mois).

La *ponction lombaire* peut être normale ou révéler un liquide céphalorachidien (LCR) inflammatoire (dans 50 à 80 p. 100 des cas), le plus souvent modérément : hyperprotéinorachie, hypo- ou normoglycorachie, pléiocytose volontiers lymphocytaire, parfois panachée, et sécrétion intrathécale inconstante d'immunoglobulines. Le LCR doit être mis en culture et la PCR du HSV et du VZV réalisée.

Seule une *biopsie cérébroméningée* peut affirmer avec certitude un diagnostic de vascularite. Celle-ci peut être guidée par l'imagerie ou, par défaut, être réalisée au niveau du lobe frontal de l'hémisphère

non dominant. La biopsie chirurgicale à ciel ouvert est préférable à la biopsie stéréotaxique, permettant un prélèvement parenchymateux et méningé. Plusieurs types histologiques existent : granulomateux, lymphocytaires, plus ou moins associés à de la nécrose. Une biopsie positive ne permet pas d'affirmer le caractère primitif ou secondaire de la vascularite. Ainsi, un bilan systémique reste indispensable et des recherches microbiologiques sur les prélèvements sont nécessaires.

Il n'existe pas de *bilan biologique* standard consensuel pour les patients suspects de vascularite du SNC. Les explorations sont surtout guidées par le contexte clinique et les antécédents. Le syndrome inflammatoire est inconstant, même en cas de vascularite infectieuse, et son absence ne doit pas remettre en question le diagnostic. La suspicion d'une maladie systémique doit conduire à réaliser des explorations immunologiques, en particulier la recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), de facteurs antinucléaires et d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, d'anticorps antiphospholipides et anticardiolipine. La recherche d'un facteur rhumatoïde, un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, du CH50 et des fractions C3 et C4 du complément et une analyse d'urine (recherche de protéinurie et/ou hématurie) font partie des examens habituellement demandés devant une suspicion de maladie systémique avec ou sans atteinte du SNC (Tableau 47-I).

De nombreuses *infections* peuvent mimer ou se compliquer de vascularite, y compris du SNC. La recherche de ces différents agents infectieux dépend du contexte clinique, du lieu de vie du patient et/ou des voyages qu'il a effectués. Toutefois, certaines sérologies méritent d'être vérifiées de manière systématique, comme les sérologies pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC), la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), la syphilis (TPHA/VDRL) ainsi qu'une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou un test de détection de production d'interféron γ.

Un *examen ophtalmologique* doit être effectué de manière presque systématique, car les artères rétiniennes, visibles au fond d'œil et surtout à l'angiographie rétinienne, peuvent être atteintes au même titre que les artères cérébrales et peuvent permettre de dépister certaines autres pathologies vasculaires, pour la plupart non inflammatoires, qui touchent l'œil et le SNC (CADASIL, syndrome de Susac). Selon le contexte, d'autres explorations extraneurologiques peuvent être discutées : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, échographie cardiaque transthoracique, TEP-TDM au ^{18}F-FDG, etc.

Lorsque le bilan étiologique reste négatif, le diagnostic de *vascularite primitive du SNC* peut être évoqué. Il s'agit d'une maladie rare et quelques centaines de cas seulement ont été publiés. L'âge de

Tableau 47-I **Liste des investigations utiles à réaliser en cas de suspicion de vascularite du système nerveux central (liste proposée par les auteurs, à adapter au contexte).**

Biologie standard	Numération-formule sanguine, ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, CRP, bilan d'hémostase (incluant la recherche d'anticoagulant circulant), électrophorèse des protéines sanguines, TSH, protéinurie, analyse du sédiment urinaire, enzyme de conversion de l'angiotensine
Tests immunologiques	Facteurs antinucléaires, anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, ANCA, anticorps anticardiolipine, anticorps anti-β_2-GPI, facteur rhumatoïde, dosage du complément (C3, C4, CH50), recherche de cryoglobulinémie, anticorps anti-onconeuronaux
Tests infectieux	*Dans le sang* : VHB, VHC, VIH, CMV, EBV, toxoplasmose, fièvre Q (*Coxiella burnetti*), syphilis, maladie de Lyme, rickettsioses, mycoplasme, bartonellose *Sur le LCR* : PCR des virus herpès simplex et varicelle-zona, cultures *Sur les biopsies* : cultures
Autres investigations	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (± TEP-TDM au ^{18}F-FDG), échographie cardiaque, écho-Doppler des troncs supra-aortiques, électrocardiogramme, électro-encéphalogramme, examen ophtalmologique

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; CMV : cytomégalovirus ; CRP : protéine C réactive ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C.

survenue se situe le plus souvent entre la 4e et la 6e décennie, mais il existe de très nombreux cas pédiatriques. Bien que non validés, les critères diagnostiques les plus souvent utilisés sont ceux de Calabrese et Marek qui incluent :

— des déficits neurologiques récents (mais durant plus de 6 mois), restant inexpliqués après un bilan étiologique clinique et biologique poussé ;

— des lésions artérielles cérébrales documentées par artériographie et/ou biopsies ;

— l'exclusion des vascularites systémiques et autres causes susceptibles d'expliquer les anomalies angiographiques ou histologiques.

TRAITEMENT

Les vascularites infectieuses ou secondaires à une pathologie maligne nécessitent des traitements spécifiques, parfois associées à un traitement immunosuppresseur, transitoirement. Le traitement des atteintes du SNC en rapport avec une vascularite systémique ou une autre pathologie inflammatoire systémique repose sur le *traitement de la pathologie sous-jacente*. L'existence d'une atteinte secondaire du SNC est souvent considérée de mauvais pronostic et impose donc un traitement agressif.

Le *traitement des vascularites primitives du SNC* n'est pas validé et sera conditionné par l'état clinique du patient et l'aspect rapidement évolutif ou non de la maladie. Lorsqu'un doute diagnostique persiste et que l'état du patient est stable et non inquiétant, une surveillance peut être proposée avec des contrôles ultérieurs de l'artériographie. Cette attitude peut notamment permettre de différencier un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible ou une athérosclérose intracérébrale d'une authentique vascularite. En revanche, lorsque l'état du patient est instable et que la maladie semble rapidement évolutive, la mise en route d'un traitement est indispensable, comme en témoigne l'extrême mortalité des premières observations de vascularites cérébrales primitives non traitées. En pratique l'utilisation de corticostéroïdes est quasi constante. Elle peut comporter initialement des bolus de méthylprednisolone (1 bolus IV de 250 à 1 000 mg/j pendant 1 à 3 jours) relayés par une corticothérapie orale, le plus souvent à 1 mg/kg/j pour les 2 à 6 premières semaines. L'utilisation concomitante d'un immunosuppresseur en traitement d'attaque est souvent préconisée. Le cyclophosphamide est le plus utilisé, selon le schéma utilisé pour le traitement des vascularites systémiques nécrosantes, avec des bolus intraveineux (0,5 à 0,7 g/m^2, toutes les 2 semaines durant 1 mois, puis toutes les 3 semaines jusqu'à rémission), qui sont préférés en France. Le schéma d'administration en continu par voie orale est également possible (2 à 3 mg/kg/j). Le traitement d'attaque est maintenu en pratique 3 à 6 mois, puis le cyclophosphamide est relayé par un traitement d'entretien avec azathioprine (2 mg/kg/j) ou méthotrexate (0,3 mg/kg/sem), pour une durée d'au moins 18 mois (la durée optimale de traitement reste indéterminée). La corticothérapie doit être baissée progressivement et prudemment, pour une durée totale de 18 à 24 mois. Il n'existe pas de preuve d'efficacité des antithrombotiques ou anticoagulants, mais ils peuvent être considérés dans les formes thrombosantes et ischémiques pures. En cas de crises comitiales, un traitement anti-épileptique est indispensable. Très peu de données existent sur l'utilisation des anti-TNF-α ou du rituximab.

L'efficacité du traitement est évaluée par la clinique (amélioration ou disparition des syndromes déficitaires, absence de céphalées), la surveillance des tests biologiques (normalisation du LCR, stabilisation de l'inflammation et éventuellement des marqueurs immunologiques sanguins) et l'imagerie (disparition des prises de contraste parenchymateuses et/ou méningées, absence de nouvelles lésions à l'IRM et stabilisation des anomalies artérielles sur le contrôle angiographique/angio-IRM/angioscanner). Des séquelles peuvent toutefois persister. Une surveillance au long cours est indispensable, compte tenu du risque important de rechute, dans environ un quart des cas.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous sytem. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine, 1988, *67* : 20-39.
2. De Boysson H, Faivre A, Pagnoux C. Vascularites cérébrales, 2012, *41* : 1071-1083.
3. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, Brown RD. Primary central nervous system vasculitis : pathology and mechanisms. Acta Neuropathol, 2012, *123* : 759-772.
4. Néel A, Pagnoux C. Primary angiitis of the central nervous system. Clin Exp Rheumatol, 2009, *27* : S95-107.
5. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al. Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. Ann Neurol, 2007, *62* : 442-451.
6. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet, 2012, *380* : 767-777.
7. Siva A. Vasculitis of the nervous system. J Neurol, 2001, *248* : 451-468.

Chapitre 48

Maladie de Behçet

Benjamin Terrier et Alfred Mahr

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique caractérisée par une aphtose buccale récurrente qui s'associe à une aphtose génitale, à des manifestations ophtalmologiques, cutanées, neurologiques, vasculaires, thrombo-emboliques et autres. Cette maladie touche principalement des adultes jeunes ou d'âge moyen et prédomine nettement dans les populations d'Asie et d'Afrique du Nord.

Le diagnostic est clinique. Le traitement de la MB fait appel à la colchicine, à la corticothérapie, aux immunosuppresseurs, à la thalidomide, à l'interféron α et aux anti-TNF-α avec des indications qui doivent être modulées en fonction de la présentation clinique.

DÉFINITION ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La MB débute habituellement entre l'âge de 20 et 30 ans. Après l'âge de 50 ans, un diagnostic de MB de novo devient peu probable. Les deux sexes sont touchés avec une discrète prédominance masculine ou féminine selon les séries et les régions géographiques. Les principales manifestations cliniques sont résumées dans le tableau 48-I.

ATTEINTE CUTANÉOMUQUEUSE

L'*aphtose buccale* est souvent révélatrice de la MB et doit être considérée comme constante (96 à 100 p. 100 des cas). Les aphtes touchent les lèvres, les gencives, la muqueuse jugale ou la langue et

Tableau 48-I **Fréquence des manifestations cliniques de la maladie de Behçet.**

Manifestations cliniques	Fréquence (p. 100)
Aphtose buccale récurrente	96-100
Aphtose génitale	64-79
Atteinte cutanée	73-94
Uvéite et/ou vascularite rétinienne	47-75
Arthralgies/arthrite	41-59
Atteinte neurologique	4-20
Thrombose veineuse superficielle et/ou profonde	9-38
Vascularite artérielle	9-25
Orchi-épididymite	6-32
Atteinte digestive	3-25
Atteinte cardiaque	0-6
Test pathergique positif	30-75

évoluent par poussées. Au plan sémiologique, ils ne peuvent être différenciés d'une aphtose banale. L'*aphtose génitale* est moins fréquente (64 à 79 p. 100) et apparaît souvent plus tardivement. Les aphtes génitaux siègent sur le scrotum, la verge, la vulve, les grandes lèvres et le vagin. La région péri-anale et les plis inguinaux peuvent également être touchés. À l'inverse des aphtes buccaux, les aphtes génitaux peuvent laisser des cicatrices, témoignant alors de poussées antérieures.

Les *diagnostics différentiels* à rechercher devant une aphtose buccale sont :
- la maladie de Crohn ;
- la rectocolite hémorragique ;
- la maladie cœliaque ;
- l'infection par le VIH ;
- les carences en vitamine B_{12}, folates, fer ou zinc ;
- les agranulocytoses et neutropénies chroniques ;
- les hémopathies et certains médicaments (méthotrexate…).

Le MAGIC syndrome (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*) est probablement plutôt une association morbide d'une MB et d'une polychondrite atrophiante qu'une authentique entité à part.

Une *atteinte cutanée* est retrouvée chez 73 à 94 p. 100 des patients atteints de MB. La pseudo-folliculite, l'érythème noueux ou un exanthème acnéiforme sont les manifestations dermatologiques les plus typiques. La pseudo-folliculite est principalement localisée au tronc, à la nuque et à la face mais également aux membres et n'est (contrairement à une folliculite suppurée) pas centrée par un poil. L'hyperréac-

tivité cutanée aux points de piqûre est une autre manifestation cutanée très caractéristique de la MB qui correspond à une lésion pustuleuse ou à un nodule apparaissant dans les 2 à 3 jours à l'endroit d'un traumatisme (ponction veineuse, griffure).

ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

Environ 47 à 75 p. 100 des patients développent une atteinte oculaire. Elle est inaugurale dans environ 20 p. 100 des cas. Il s'agit d'une uvéite antérieure et/ou postérieure, d'une vascularite rétinienne et plus rarement d'une névrite optique rétrobulbaire ou d'une papillite. L'uvéite antérieure se présente comme un œil rouge et douloureux, uni- ou bilatéral, ne retentissant peu ou pas sur la fonction visuelle. Dans certains cas, le dépôt des cellules inflammatoires dans la chambre antérieure peut être visible sous la forme d'un hypopion. L'uvéite postérieure ou la vascularite rétinienne sont à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle et mettent en jeu le pronostic visuel.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

Environ 4 à 20 p. 100 des patients développent une atteinte neurologique centrale. Une méningite aseptique se manifeste par une céphalée souvent chronique et rebelle. L'examen du liquide céphalorachidien montre une discrète hyperprotéinorachie et une réaction cellulaire lymphocytaire ou panachée. Les méningo-encéphalites ou les myélites correspondent à une atteinte ischémique et/ou inflammatoire, à l'origine de signes de localisation ou de troubles cognitifs. Des symptômes neurologiques peuvent aussi être dus à une thrombophlébite cérébrale.

MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Neuf à 38 p. 100 des MB font un événement thrombo-embolique au cours de l'évolution de la maladie. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses superficielles ou profondes alors que la migration embolique reste une éventualité plutôt rare. Les thromboses de la veine cave supérieure ou inférieure et les syndromes de Budd-Chiari sont rares, mais particulièrement sévères.

Par ailleurs, la MB donne lieu à des atteintes vasculaires artérielles dans 9 à 25 p. 100 des cas, à l'origine d'anévrysmes, d'occlusions ou de sténoses. Le syndrome de Hughes-Stovin est particulièrement sévère, associant des anévrysmes des artères pulmonaires à une thrombose veineuse, notamment de la veine cave.

AUTRES MANIFESTATIONS

Les atteintes rhumatologiques sont fréquentes (41 à 59 p. 100) et se présentent sous la forme d'arthralgies inflammatoires, moins fréquemment d'arthrites, touchant surtout les grosses articulations et sont souvent récidivantes et symétriques.

L'atteinte digestive est observée dans 3 à 25 p. 100 des cas, à type de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et de diarrhées parfois hémorragiques. La présentation clinique, endoscopique et histologique de l'atteinte digestive de la MB est très proche de celle d'une maladie de Crohn.

L'atteinte cardiaque est rare (0 à 6 p. 100), se manifestant par des péricardites, des valvulopathies, des thromboses intracardiaques, des nécroses myocardiques et une fibrose endomyocardique.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de MB est clinique. Selon les critères diagnostiques internationaux, l'association d'une aphtose buccale récurrente (≥ 3 poussées/an) à au moins deux critères mineurs (parmi l'aphtose génitale, l'atteinte oculaire, les lésions cutanées et l'hyperréactivité cutanée) rend le diagnostic de MB hautement probable.

Le test pathergique consiste en une intradermoréaction par une aiguille stérile de gros calibre (20 à 22 G) faite à l'avant-bras et sans instillation d'une solution. La lecture à 24 à 48 heures est considérée positive en cas de formation d'une lésion pustuleuse ou d'un nodule. Ce test est fréquemment positif au cours de la MB (30 à 75 p. 100), mais sa sensibilité paraît moindre pour les populations occidentales.

De nouveaux critères de classification internationaux pour la MB ont été publiés en 2013. Ces critères incluent les atteintes suivantes :

— aphtose buccale (2 points) ;
— aphtose génitale (2) ;
— atteinte ophtalmologique (2) ;
— cutanée (1) ;
— neurologique centrale (1) et vasculaire (1) ;
— test pathergique positif (1).

Un patient ayant un score d'au moins 4 points est classé comme ayant une MB, avec une sensibilité de 94,8 p. 100 et une spécificité de 90,5 p. 100.

Les examens complémentaires n'ont qu'un rôle accessoire dans la démarche diagnostique. La recherche du phénotype HLA-B51 est usuelle, mais ce test a une faible sensibilité et spécificité.

TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique de la MB est fonction des manifestations cliniques (Tableau 48-II).

La *colchicine* (1-2 mg/j) a un effet bénéfique sur l'aphtose buccogénitale, les manifestations cutanées et articulaires, et tout patient doit bénéficier de ce médicament en tant que traitement de fond de sa maladie.

La *thalidomide* (50 mg 3 fois par semaine à 100 mg/j), l'azathioprine et les anti-TNF-α peuvent être proposés comme alternatives thérapeutiques en cas d'aphtose sévère insuffisamment contrôlée par la colchicine.

Les *gels anesthésiants* et une *corticothérapie courte* en bains de bouche ou systémique par voie orale peuvent être utiles au moment des poussées d'aphtose.

L'uvéite antérieure est une indication à un traitement corticoïde local, alors qu'une uvéite postérieure ou une vascularite rétinienne relèvent d'une corticothérapie générale fortement dosée associée à un traitement immunosuppresseur. Il n'y a pas de consensus concernant l'immunosuppresseur à administrer, mais le choix repose le plus souvent sur l'azathioprine (2,5 mg/kg/j). Pour les atteintes oculaires réfractaires à ce traitement, différents essais ont suggéré l'utilité de l'interféron α (3 à 6 millions UI 3 fois par semaine) ou de l'infliximab (5 mg/kg) par cure mensuelle ou bimensuelle en début de traitement.

Une méningite aseptique relève d'une corticothérapie orale alors qu'une méningo-encéphalite requiert habituellement d'y associer un traitement immunosuppresseur.

Tableau 48-II **Recommandations pour le traitement de la maladie de Behçet.**

Manifestation	Traitement de 1re intention	Traitement de 2e intention
Apthose buccale et/ou génitale		
– traitement de fond	Colchicine	Thalidomide, azathioprine, anti-TNF-α
– traitement des poussées	Corticoïdes, anesthésiques, topiques	
Atteinte cutanée	Colchicine	

(*suite*)

Tableau 48-II **Recommandations pour le traitement de la maladie de Behçet** (*suite*).

Manifestation	Traitement de 1re intention	Traitement de 2e intention
Atteinte ophtalmologique		
– uvéite antérieure	Corticoïdes topiques	
– uvéite postérieure, vascularite rétinienne	Corticoïdes systémiques et immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine) Aspirine	Interféron α, infliximab
Atteinte neurologique		
– méningite aseptique	Corticoïdes systémiques	
– méningo-encéphalite	Corticoïdes systémiques, ± immunosuppresseurs	Infliximab
Atteinte articulaire		
– arthralgies	Colchicine, AINS	Corticoïdes systémiques (faible dose)
– arthrites	Colchicine, corticoïdes systémiques (faible dose)	
– atteinte artérielle	Corticoïdes systémiques et immunosuppresseurs	
Thrombose veineuse		
– profonde, embolie pulmonaire	Anticoagulants oraux	Corticoïdes systémiques, immuno-suppresseurs
– prophylaxie primaire	Anti-agrégants plaquettaires	
Atteinte digestive	Sulfasalazine	Corticoïdes systémiques
Orchi-épididymite	Corticoïdes systémiques (faible dose)	

Les manifestations thrombo-emboliques doivent être traitées par anticoagulants à dose efficace, associées à une corticothérapie systémique en cas de thrombose veineuse profonde. Dans les cas difficiles à traiter ou récidivants ou de thrombose d'un gros tronc veineux ou artérielle, la prescription d'un traitement immunosuppresseur adjuvant (azathioprine ou cyclophosphamide en fonction de la sévérité) est largement pratiquée.

La prise en charge des anévrysmes ou des sténoses artériels est complexe, associant, outre une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur, une éventuelle intervention chirurgicale ou endovasculaire ou, notamment en cas d'anévrysme pulmonaire, une embolisation. Les anévrysmes artériels pulmonaires représentent d'ailleurs une contre-indication théorique aux anticoagulants.

Les manifestations rhumatologiques peuvent bien répondre aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à une corticothérapie faiblement dosée (prednisone 5-20 mg/j).

De même, les poussées d'orchi-épididymite nécessitent souvent un traitement corticoïde.

La MB évolue sur un mode chronique avec des poussées itératives entrecoupées de périodes de rémission d'une durée variable. La mortalité, d'environ 5 à 10 p. 100 à 10 ans, est essentiellement conditionnée par les complications neurologiques, cardiaques ou vasculaires. Il existe, par ailleurs, un risque de séquelles fonctionnelles, principalement visuelles ou neurologiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Aouba A. Maladie de Behçet. Rev Prat, 2008, *15* : 533-540.
2. Davatchi F, Assaad-Khalil S et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) : a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, doi : 10.1111/jdv.12107. [Epub ahead of print].
3. Hatemi G, Silman A, Bang D et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis, 2008, *67* : 1656-1662.
4. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. Semin Arthritis Rheum, 1998, *27* : 197-217.
5. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med, 1999, *341* : 1284-1291.

Chapitre 49

Polychondrite atrophiante

Jean-Benoît Arlet et Alfred Mahr

La polychondrite atrophiante (PCA) est caractérisée par des épisodes récurrents de chondrite des oreilles, du nez et/ou de l'arbre laryngo-trachéo-bronchique, typiquement associés à des arthralgies inflammatoires, à une atteinte oculaire et/ou à une atteinte cochléovestibulaire. Un large éventail d'autres manifestations systémiques peut enrichir le tableau clinique. En l'absence de marqueurs spécifiques, le diagnostic de PCA est avant tout clinique. Le traitement repose le plus souvent sur les corticoïdes et, dans les formes sévères ou rebelles, un immunosuppresseur. Même traitée, la PCA évolue vers une atrophie progressive des structures cartilagineuses qui expose, suivant leur localisation, à des complications esthétiques, fonctionnelles et vitales.

DÉFINITION ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La PCA touche des sujets des deux sexes et de tout âge, avec un pic d'incidence vers 50 ans. L'étiologie de cette maladie rare est inconnue bien que la présence d'auto-anticorps dirigés contre des constituants du cartilage ainsi que la fréquente association à d'autres maladies dysimmunitaires suggèrent fortement un mécanisme auto-immun. Le début de la maladie est habituellement aigu. L'atteinte des cartilages est constante, mais elle peut être précédée par l'atteinte articulaire ou oculaire et plus rarement par une fièvre prolongée.

La *chondrite de l'oreille* est le signe le plus fréquent (83 à 95 p. 100 des cas) et typique de la PCA. Elle est inaugurale dans 40 p. 100 des cas. Il s'agit d'une inflammation rouge violacé et douloureuse

du pavillon de l'une ou des deux oreilles, épargnant le lobule. Les épisodes de chondrite auriculaire récurrents peuvent conduire à une déformation de l'oreille qui prend un aspect flasque ou bourgeonnant. Une surdité est notée dans 17 à 46 p. 100 des cas et peut résulter de différents mécanismes :

— surdité de transmission secondaire à une sténose du conduit auditif externe ou à une otite séromuqueuse ;

— surdité de perception, probablement due à une vascularite de l'oreille interne, souvent associée à un syndrome vestibulaire.

La *chondrite du nez* (33 à 72 p. 100 des cas) est une inflammation douloureuse de la cloison cartilagineuse nasale, s'accompagnant volontiers d'une rhinite ou d'une épistaxis, qui évolue dans 17 à 29 p. 100 des cas vers une ensellure nasale.

La *chondrite du larynx* ou *de l'arbre trachéobronchique* (30 à 67 p. 100) doit être évoquée devant une douleur en regard du cartilage thyroïdien ou trachéal, une dys- ou aphonie, une toux, une dyspnée inspiratoire, un stridor ou un *wheezing*. Ces signes de poussées de chondrite doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire, car ils peuvent être spontanément résolutifs. Les poussées répétées peuvent aboutir à une laryngo-trachéo-bronchomalacie (ramollissement anormal de ces structures), responsable d'une insuffisance respiratoire obstructive qui peut nécessiter une trachéotomie en urgence. Les atteintes laryngées et bronchiques sont graves et potentiellement mortelles.

Des *manifestations rhumatologiques* sont rapportées dans 52 à 85 p. 100 des cas. Il s'agit d'une oligo- ou polyarthrite périphérique asymétrique et migratrice, non érosive et séronégative pour le facteur rhumatoïde. Les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales, les poignets et les genoux sont les plus fréquemment touchées. Cependant, toutes les structures cartilagineuses articulaires peuvent être affectées (sternocostale, costochondrale, symphyse pubienne…).

Cinquante à 67 p. 100 des patients présentent une *atteinte ophtalmologique*, typiquement une épisclérite ou une sclérite, mais toutes les tuniques ou annexes de l'œil peuvent être touchés.

Une *atteinte cutanée* ou *muqueuse* est rapportée dans 17-83 p. 100 des cas et concerne essentiellement les formes associées à une myélodysplasie. Les lésions sont diverses et peu spécifiques : aphtose buccale ou bipolaire, érythème noueux, purpura, pustules, thrombophlébite superficielle ou livedo.

L'*atteinte cardiovasculaire* (6 à 23 p. 100) est dominée par l'insuffisance aortique (2 à 6 p. 100), généralement secondaire à une dilatation de la portion ascendante de l'aorte thoracique ; on peut également observer des myo- ou péricardites, des anévrysmes aortiques, des troubles du rythme ou de la conduction, une vascularite des vaisseaux

de gros ou moyen calibre et des thromboses artérielles ou veineuses. Ce sont aussi des complications potentiellement mortelles de la maladie.

Les autres atteintes peuvent être *rénales* (10 p. 100) ou *neurologiques* (3 p. 100).

Dans environ un tiers des cas, la PCA s'associe à une autre affection comme un rhumatisme inflammatoire chronique, une hémopathie maligne (particulièrement une myélodsyplasie, à évoquer systématiquement s'il existe une macro- ou monocytose) ou une dermatose neutrophilique. Des associations à des vascularites systémiques primitives sont aussi décrites (granulomatose avec polyangéite [Wegener]).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de PCA est principalement *clinique*. Selon Michet et al., ce diagnostic peut être porté devant une chondrite touchant au moins deux sites distincts (oreilles, nez et arbre laryngo-trachéo-bronchique) ou une seule chondrite associée à au moins deux symptômes parmi l'atteinte oculaire, audiovestibulaire ou rhumatologique.

Un algorithme légèrement différent a été proposé par d'autres auteurs (Tableau 49-I). Une confirmation par une biopsie cartilagineuse n'est, en général, pas requise. Les *anomalies histologiques* n'ont pas de caractère pathognomonique et comportent un infiltrat inflammatoire polymorphe ou, à la phase cicatricielle, un tissu de granulation et une

Tableau 49-I **Critères diagnostiques de PCA de McAdam et al. (modifiés par Damiani et al.).**

Chondrite récurrente bilatérale des pavillons des oreilles
Rhumatisme inflammatoire polyarticulaire non destructeur séronégatif
Chondrite nasale
Inflammation oculaire : conjonctivite, kératite, (épi-)sclérite, uvéite
Chondrite du larynx et/ou de la trachée
Atteinte cochléovestibulaire avec surdité de perception, acouphènes et/ou vertiges
Le diagnostic de PCA peut être retenu si : – ≥ 3/6 items présents – ≥ 1/6 item avec preuve histologique d'une biopsie de cartilage – chondrites ≥ 2 sièges anatomiques différents et réponse favorable aux corticoïdes et/ou à la dapsone

fibrose. La biopsie d'une lésion cutanée objective le plus souvent une vascularite leucocytoclasique.

Les poussées de PCA s'accompagnent volontiers d'un *syndrome inflammatoire biologique*. Certains auto-anticorps dirigés contre les constituants du collagène ont une valeur diagnostique prometteuse, mais ces tests ne sont aujourd'hui pas disponibles en routine. D'autres auto-anticorps (facteur rhumatoïde, ANCA, anticorps antinucléaires ou antiphospholipides) sont parfois retrouvés et évoquent alors une association morbide.

Les *explorations fonctionnelles respiratoires* et éventuellement l'imagerie thoracique (tomodensitométrie et IRM) permettent de révéler et de caractériser des lésions de l'arbre trachéobronchique. L'endoscopie bronchique risque d'aggraver une insuffisance respiratoire et doit être évitée ou réalisée avec grande précaution après une tomodensitométrie des voies aériennes avec coupes dynamiques inspiratoires et expiratoires. La place du TEP-TDM n'est pas encore évaluée pour le diagnostic ou le suivi. Toutes les atteintes cartilagineuses sont potentiellement fixantes.

Une chondrite auriculaire doit faire éliminer une cause infectieuse ou traumatique, alors qu'une ensellure nasale fait avant tout discuter une granulomatose avec polyangéite (Wegener), qui peut lui être associée. Le syndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilages*) correspond à une forme de chevauchement entre la PCA et la maladie de Behçet.

TRAITEMENT

Le traitement de la PCA n'est pas codifié. Il est rare que les phénomènes inflammatoires soient contrôlés par les AINS seuls et la majorité des patients relèvent d'une corticothérapie, initialement fortement dosée (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j). En cas de manifestations graves (surdité aiguë, chondrite laryngotrachéale, atteinte oculaire sévère, vascularite), la corticothérapie peut être initiée par des bolus de méthylprednisolone. Dans ces situations ainsi qu'en présence d'une cortico-résistance ou d'une cortico-dépendance d'un haut niveau, il est habituel d'y adjoindre un immunosuppresseur. Le méthotrexate (posologie moyenne de 17,5 mg/sem) semble être le traitement de choix, mais d'autres médicaments (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine) peuvent être prescrits alternativement ou en seconde intention. La dapsone (50 à 200 mg/j) est parfois utile dans les cas sans atteinte cardiorespiratoire alors que des observations suggèrent une efficacité des anti-TNF-α, du rituximab, de l'anti-IL-6, de l'anti-IL-1, de l'abatacept dans des formes sévères et résistantes.

Les lésions de l'arbre respiratoire ou des valves cardiaques rendent parfois nécessaire le recours à la chirurgie (chirurgie laryngotrachéale, endoprothèse trachéale, trachéotomie de sauvetage, valvuloplastie), au prix d'une mortalité post-opératoire élevée.

ÉVOLUTION

La PCA ne s'éteint qu'exceptionnellement avec le temps et le pronostic reste réservé. La destruction progressive des structures cartilagineuses est à l'origine d'un préjudice esthétique, fonctionnel (dysphonie, surdité, scléromalacie) ou vital (trachéomalacie, atteinte cardiovasculaire), avec une mortalité estimée à 5 à 45 p. 100 à 10 ans. Le pronostic vital peut aussi être engagé par une myélodysplasie ou une autre pathologie sous-jacente.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Gergely P Jr, Poor G. Relapsing polychondritis. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004, *18* : 723-738.
2. Guillevin L. Polychondrite chronique atrophiante. *In* : L Guillevin, O Meyer, J Sibilia. Traité des maladies et syndromes systémiques, 5e éd. Paris, Flammarion-Médecine Sciences, 2008 : 556-561.
3. Kent PD, Clement JM, Luthra HS. Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol, 2003, *16* : 56-61.

Chapitre 50

Syndrome de Cogan

Jacques Pouchot

Le syndrome de Cogan associe typiquement une kératite interstitielle non syphilitique à une atteinte audiovestibulaire proche du syndrome de Ménière. Il s'agit d'une affection rare et, même en tenant compte d'une définition élargie de ce syndrome lorsque les manifestations ophtalmologiques ou audiovestibulaires sont atypiques, le nombre d'observations rapportées n'excède pas 300. De nombreux autres organes que l'œil ou l'oreille peuvent être intéressés par ce syndrome, réalisant parfois l'aspect d'une vascularite systémique proche de la périartérite noueuse [2, 4].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le syndrome de Cogan touche surtout l'adulte jeune, et débute près d'une fois sur deux entre 20 et 30 ans ; le sex-ratio est proche de 1 [2, 4]. Les premiers symptômes intéressent de façon aussi fréquente l'œil ou l'oreille chez environ 80 p. 100 des malades, avec un intervalle moyen entre l'atteinte des deux organes d'environ 3 mois dans les formes typiques.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

L'atteinte oculaire se traduit par une rougeur et des douleurs oculaires, une photophobie et, plus rarement, une baisse de l'acuité visuelle. Exceptionnellement, la kératite interstitielle est asymptomatique, elle est découverte par l'examen ophtalmologique demandé dans le bilan d'un syndrome audiovestibulaire. Le plus souvent, les

deux yeux sont atteints au cours de l'évolution. La kératite interstitielle peut s'associer à des atteintes très diverses dont certaines peuvent être menaçantes pour la vision (uvéite, épisclérite ou sclérite, choriorétinite, etc.) [2, 4].

MANIFESTATIONS AUDIOVESTIBULAIRES

Les symptômes audiovestibulaires simulent un syndrome de Ménière, avec un grand vertige rotatoire, des nausées, des vomissements et des acouphènes. L'évolution est fluctuante pendant quelques semaines puis, le plus souvent, le syndrome vestibulaire régresse lors de l'apparition d'un déficit auditif, souvent bilatéral d'emblée. L'atteinte de l'audition est grave et évolue souvent en quelques heures ou jours vers une surdité de perception profonde, habituellement définitive [2, 4].

AUTRES MANIFESTATIONS

Les signes oculaires et audiovestibulaires sont indispensables au diagnostic mais, chez près de 70 p. 100 des malades, il existe d'autres manifestations prenant parfois l'aspect d'une véritable maladie systémique [4] :

— les signes généraux, *fièvre* et *amaigrissement*, accompagnent souvent les atteintes polyviscérales ;

— une *aortite*, le plus souvent de l'aorte thoracique ascendante, survient chez environ 10 p. 100 des malades et peut se compliquer, fréquemment après plusieurs années d'évolution, d'anévrysme ou de dissection et d'insuffisance aortique. Une vascularite des gros vaisseaux est possible, responsable d'un souffle, d'une abolition des pouls, d'une hypertension artérielle ou de manifestations diverses d'artérite viscérale ou des membres. Une coronarite spécifique parfois compliquée d'infarctus myocardique est possible ;

— des *manifestations neurologiques* sont observées chez environ 25 p. 100 des malades : atteinte neurologique centrale d'expression variée par infarctus cérébral ou vascularite, ou, plus rarement, atteinte neurologique périphérique, réalisant un tableau de mononeuropathie multiple ou une atteinte des paires crâniennes. Une méningite lymphocytaire n'est pas exceptionnelle ;

— des *symptômes digestifs* sont possibles : douleurs abdominales, diarrhée, rectorragies ou méléna ;

— des *manifestations cutanéomuqueuses* diverses ont été rapportées : rash érythémateux, urticaire, purpura vasculaire, nodules ou ulcérations. L'histologie montre généralement une vascularite aspécifique ;

— des *arthralgies* ou de véritables *arthrites*, des *myalgies*, avec parfois myosite ou vascularite à la biopsie sont également possibles.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Aucun examen n'est spécifique du syndrome de Cogan. Il existe généralement un syndrome inflammatoire au moment des poussées de la maladie. Par définition, la sérologie syphilitique est négative et l'enquête immunologique classique est rarement contributive. Des anticorps dirigés contre un antigène cornéen ou des constituants de l'oreille interne ont été rapportés de façon inconstante et ne sont pas disponibles en pratique courante [2, 4].

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Le profil évolutif du syndrome de Cogan est variable. Après une phase aiguë de quelques semaines, l'affection peut évoluer à bas bruit ou se manifester par des poussées itératives, avec dans l'intervalle une rémission apparemment complète. Lorsque la surdité apparaît, elle est le plus souvent bilatérale et définitive ; c'est la complication essentielle de cette affection, survenant chez plus de 50 p. 100 des patients [2, 4]. Une atteinte systémique est fréquente et une évolution grave peut apparaître après plusieurs années, justifiant une surveillance prolongée.

CAUSE ET PATHOGÉNIE

La cause précise du syndrome de Cogan reste inconnue. L'identification d'un « peptide Cogan » reconnu par le sérum de certains malades et présentant des homologies à la fois avec des structures internes de l'oreille mais aussi avec une protéine structurale du réovirus de type III fréquemment impliqué dans les infections des voies aériennes supérieures fait fortement suspecter un mécanisme d'auto-immunité induit par une infection virale initiale, responsable d'un phénomène de mimétisme moléculaire [3].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Lorsque la kératite interstitielle, le syndrome vestibulaire et la surdité sont associés, le diagnostic de syndrome de Cogan est facile.

Plusieurs affections peuvent néanmoins être envisagées devant une atteinte simultanée de l'œil et de l'oreille :

— une syphilis ;
— un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (il existe en plus une alopécie, une poliose et un vitiligo) ;
— un syndrome de Susac (ou syndrome SICRET : *small infarcts of cochlear, retinal and encephalic tissue*) ;
— une périartérite noueuse ;
— une granulomatose avec polyangéite (Wegener) ;
— une polychondrite atrophiante ;
— une sarcoïdose ;
— une maladie de Behçet ;
— un lupus érythémateux systémique ;
— un syndrome de Gougerot-Sjögren [4].

TRAITEMENT

Aucun traitement n'est réellement efficace sur l'atteinte auditive du syndrome de Cogan, mais la corticothérapie peut faire régresser les signes oculaires, vasculaires ou viscéraux. Une atteinte viscérale ou oculaire grave justifie des doses initiales souvent élevées (prednisone 1 mg/kg/24 h), réduites ensuite progressivement pour obtenir une dose d'entretien minimale [2, 4]. En cas de diminution de l'audition, des bolus intraveineux de corticoïdes à fortes doses pendant 1 à 3 jours sont souvent administrés, mais rarement efficaces.

En cas d'échec ou de réponse insuffisante, le traitement reste mal codifié et fait, le plus souvent, appel aux immunosuppresseurs ; de nombreuses molécules ont été testées et c'est le méthotrexate qui paraît donner les meilleurs résultats. Les anti-TNF-α ont été utilisés de façon ponctuelle et parfois crédités d'une certaine efficacité [4].

La surdité est parfois améliorée par un appareillage, mais les progrès sont surtout venus du développement des implants cochléaires chez les patients ayant une surdité profonde et lourdement handicapés. Les résultats de l'implantation, parfois bilatérale, sont le plus souvent très satisfaisants [1].

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bovo R, Ciorba A, Trevisi P et al. Cochlear implant in Cogan syndrome. Acta Otolaryngol, 2011, *131* : 494-497.

2. GLUTH MB, BARATZ KH, MATTESON EL, DRISCOLL CL. Cogan syndrome : a retrospective review of 60 patients throughout a half century. Mayo Clin Proc, 2006, *81* : 483-488.
3. LUNARDI C, BASON C, LEANDRI M et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. Lancet, 2002, *360* : 915-921.
4. VINCENEUX P, POUCHOT J. Syndrome de Cogan. *In* : L Guillevin, O Meyer, J Sibilia. Traité des maladies et syndromes systémiques. 5e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2005 : 717-727.

Chapitre 51

Granulomatose septique chronique

Marc André

La granulomatose septique chronique (GSC) appartient au groupe des déficits primitifs de l'immunité. C'est une maladie héréditaire qui affecte l'immunité innée et qui se révèle, dans la majorité des cas, dans l'enfance. Comme pour la plupart des déficits immunitaires, les patients atteints de GSC développent des infections récidivantes, mais aussi des manifestations inflammatoires granulomateuses qui témoignent de la mise en jeu de mécanismes de compensation visant à éradiquer un agent infectieux. Beaucoup d'enfants atteints de GSC parviennent actuellement à l'âge adulte et certaines formes sont de révélation plus tardive, en fin de deuxième décénie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La GSC est une maladie rare dont l'incidence et la prévalence en France sont d'environ 1 pour 250 000 et 5 pour 1 000 000 respectivement. Le diagnostic est généralement posé dans les premières années de la vie mais des révélations à l'âge adulte sont possibles. Cinq pour cent des patients sont dans la troisième décennie de leur vie au moment de la découverte de la GSC. Le sex-ratio homme/femme est de 4 pour 1 car le principal gène impliqué dans la GSC est situé sur le chromosome X.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il s'agit d'un groupe de maladies dans lesquelles la bactéricidie et la fongicidie contre les germes catalase positive sont défaillantes. La

catalase est une enzyme qui catalyse la réaction de transformation du peroxyde d'hydrogène, toxique pour le microbe, en dioxygène et en eau. Ce défaut de microbicidie est causé par une diminution ou une abolition de production des FRO dans les polynucléaires neutrophiles (PNN) mais aussi dans tous les autres phagocytes (les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques). Les sous-unités de la nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase sont absentes ou déficientes à la suite de mutations sur leurs gènes, ce qui altère la capacité de production des ions superoxydes. Ainsi, une fois certains agents infectieux phagocytés, les cellules sont-elles incapables de les détruire. Il en découle une susceptibilité pour certaines infections bactériennes, mycobactériennes et fongiques. L'immunité antivirale n'est pas affectée.

De plus, pour des raisons encore mal connues, les patients développent une infiltration granulomateuse dans différents organes, qui ne semble pas uniquement liée à la persistance des agents infectieux. Le mode de transmission est le plus souvent récessif lié à l'X, mais peut aussi être autosomique récessif. Dans le premier cas, les mères vectrices, hétérozygotes, ont une diminution de leur activité NADPH oxydase mais, pour la plupart, elles ne développent pas plus d'infection ; cela dépend de leur pourcentage de PNN anormaux.

Complexe NADPH oxydase

Le complexe NADPH oxydase est situé dans les granules secondaires et tertiaires des PNN, dans la membrane et à l'intérieur du phagosome. Il comprend cinq sous-unités glycoprotéiques (gp pour glycoprotéine, phox pour phagocyte oxydase) :

— gp91phox (Nox2) codées par *CYBB* ;
— p22phox codées par *CYBA* qui sont membranaires ;
— p47phox codées par *NCF1* ;
— p67phox codées par *NCF2* ;
— p40phox qui sont cytosoliques. Lors de l'activation, ces dernières s'associent aux premières et se stabilisent entre elles.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

INFECTIONS

Les infections sont souvent sévères et récidivantes. Elles débutent généralement chez le nourrisson ou dans la petite enfance. Les germes en cause sont principalement *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia* (anciennement *Pseudomonas*), *Salmonella*, *Nocardia*, *Serratia marscens* très évocatrice de GSC en cas d'atteinte osseuse, et *Aspergillus*

(*A. fumigatus*, *A. nidulans*). *Mycobacterium tuberculosis* est aussi parfois en cause. La vaccination par le BCG peut être source de BCGite. Chez un adulte jeune, la GSC doit être évoquée de principe lorsqu'une infection par l'un de ces germes survient.

Par ordre de fréquence, les atteintes les plus souvent rencontrées sont pulmonaires, hépatiques, ostéo-articulaires bactériennes mais aussi fongiques. Les adénopathies, notamment cervicales, ainsi que les abcès cutanés et périrectaux sont également souvent observés. Les atteintes thoraciques ont une expression radiologique généralement plus impressionnante que ne le laisse supposer l'examen clinique, notamment pour les pneumopathies fongiques. Des biopsies sont nécessaires pour mettre en évidence le champignon au sein de granulomes alors que l'antigénémie peut être prise en défaut.

MANIFESTATIONS NON INFECTIEUSES

Elles sont de nature granulomateuse mais aussi inflammatoire ou dysimmunitaire. Sur le *plan digestif*, il peut exister des sténoses liées à la présence de volumineux granulomes qui apparaissent d'abord sur les segments intestinaux proximaux, puis de plus en plus distaux au fil du temps. Certains patients développent des manifestations intestinales très proches de celles observées au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales et, comme dans la maladie de Crohn, il peut exister des fistules.

Des *cystites* et des *granulomatoses urétérales* sont observées sur un plan urologique. Les *infections pulmonaires* répétées peuvent générer une évolution fibrosante, mais des atteintes purement granulomateuses avec aspect réticulonodulaire sont aussi notées.

Les *manifestations cutanées* sont très diverses : eczéma, folliculites, pustuloses, acné et lupus discoïde. Des *atteintes articulai*res proches d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une spondylarthrite ankylosante et des maladies auto-immunes peuvent également se développer.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il n'existe pas d'examen de routine qui permette de suspecter le diagnostic. Les patients ont fréquemment une hypergammaglobulinémie polyclonale et une anémie d'origine multifactorielle.

Le diagnostic est effectué en trois étapes. La première est un dépistage par une analyse fonctionnelle des PNN, évaluant leurs capacités à produire des formes réactives de l'oxygène (FRO). On utilise les tests à la dihydrorhodamine, de réduction du nitrobleu de tétrazolium, de

chimioluminescence, de réduction du cytochrome *c* ou des tests en cytométrie de flux. Il ne s'agit pas de tests effectués en routine. Il convient donc de contacter le laboratoire d'hématologie/cytologie et de prévoir un témoin. Si les analyses fonctionnelles montrent un défaut de production des FRO, la deuxième étape est la réalisation d'un Western-blot qui permet le phénotypage du déficit en identifiant la protéine défaillante composant la NADPH oxydase. La troisième étape est l'analyse des gènes codant les différents éléments constitutifs de la NADPH oxydase après recueil du consentement du patient ou de son représentant légal. Ces deux dernières étapes sont réalisées dans des laboratoires de référence. Un conseil génétique est proposé aux parents et aux patients.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

D'autres types de déficits immunitaires doivent être envisagés devant de telles manifestations infectieuses récurrentes et/ou sévères. Les granulomatoses systémiques, que ce soient la sarcoïdose ou la maladie de Crohn selon la topographie, et le syndrome des abcès aseptiques sont aussi évoqués.

TRAITEMENT

La greffe de moelle osseuse allogénique est actuellement la seule possibilité de traitement curatif de la GSC. Dans les autres cas, il convient d'utiliser un traitement prophylactique anti-infectieux per os, qui a montré son efficacité dans la réduction de l'incidence des infections et qui est fondé sur l'itraconazole (Sporanox® 200 mg/j chez l'adulte) et le cotrimoxazole (Bactrim Forte® 160/800 mg) qui a une efficacité durable et ne modifie pas la flore intestinale. La surveillance inhérente à l'administration de ces molécules est évidemment de rigueur. Aucun autre antibiotique n'a fait l'objet d'une évaluation mais, en cas de contre-indication, les fluoroquinolones ou des β-lactamines sont parfois utilisées. L'interféron γ est surtout employé aux États-Unis. Il peut être indiqué si des infections apparaissent sous traitement prophylactique. Il n'y a pas de déficit en interféron chez ces patients, mais il agit de façon non spécifique sur l'immunité sans augmenter la production de la NADPH oxydase. Les vaccinations antigrippale, antipneumococcique et anti-*Hæmophilus influenzæ* sont recommandées. Chaque épisode infectieux doit être diagnostiqué précocement, documenté rapidement (ce qui nécessite d'avoir facilement recours

aux examens complémentaires, radiologiques notamment) et traité énergiquement de façon plus prolongée que dans les cas courants.

L'amélioration clinique peut être plus longue à obtenir que chez les patients immunocompétents. Un traitement chirurgical peut aussi être requis pour drainer un abcès, effectuer une adénectomie ou l'exérèse d'une masse granulomateuse infectée. Une corticothérapie, voire des anti-TNF-α sont administrés dans certaines manifestations inflammatoires, notamment celles du tube digestif. Ces traitements doivent être utilisés pour des périodes courtes, évidemment avec la plus grande précaution compte tenu du risque infectieux.

ÉVOLUTION

La survenue précoce des infections est un facteur péjoratif au cours de la GSC. On observe jusqu'à 5 p. 100 de décès par an dans les formes les plus sévères, c'est-à-dire celles liées à l'X. Depuis sa découverte, l'espérance de vie s'est améliorée et un patient sur deux vivrait au moins au-delà de 40 ans. Les patients peuvent être exempts d'infections pendant plusieurs mois ou années s'ils ne sont pas confrontés à des germes catalase positive. Les infections nécessitent généralement une hospitalisation pour être documentées et traitées initialement, ce qui altère la qualité de vie des patients, même si certains ont une vie proche de la normale. Les infections chroniques impactent la croissance. Il est recommandé aux patients atteints de GSC de ne pas s'exposer à des sources potentielles d'*Aspergillus* comme le mulch, le foin, la paille, le compost, les nettoyages et les démolitions, de ne pas fumer du tabac ou de la marijuana. Les baignades en eau douce ou eau de mer peuvent exposer à des infections chez ces patients. Les granulomes et la fibrose sont au premier plan dans le pronostic par rapport aux infections à un stade plus tardif et nécessitent une surveillance.

- La GSC doit être évoquée devant des infections à répétition, des dermatoses chroniques (eczéma, atopie) et des lésions granulomateuses.
- Les patients atteints de GSC doivent recevoir une prophylaxie antibactérienne et antifongique au long cours par cotrimoxazole et itraconazole.
- La vaccination par le BCG est contre-indiquée.

POUR EN SAVOIR PLUS

Centre de référence déficits immunitaires héréditaires : www.ceredih.fr

Chapitre 52

Maladie associée aux IgG_4

Mikael Ebbo et Nicolas Schleinitz

HISTORIQUE ET DÉFINITION

La maladie associée aux immunoglobulines G de type 4 (MAG4) est d'individualisation relativement récente. On regroupe dans ce cadre nosologique de nombreuses entités syndromiques rapportées et individualisées depuis de nombreuses années : syndrome de Mikulicz, thyroïdite de Riedel, tumeur de Küttner, pancréatite auto-immune de type 1… Celles-ci partagent des caractéristiques cliniques, biologiques et surtout histologiques, qui les individualisent des autres pathologies inflammatoires ou auto-immunes. C'est à partir des premières descriptions et des études sur les pancréatites dites auto-immunes, qui en restent l'atteinte la plus fréquente, que le lien avec les IgG_4 a été établi.

Après les premières descriptions des années 1960, c'est en 1995 que le terme de pancréatite auto-immune (PAI) est individualisé en raison de l'association à une hypergammaglobulinémie polyclonale, puis de la description d'une grande sensibilité aux corticoïdes.

En 2001, il est démontré que cette hypergammaglobulinémie est surtout liée à une élévation des IgG_4 sériques, qui devient un marqueur biologique intégré à la stratégie diagnostique des PAI. Les travaux anatomopathologiques montrent que le pancréas atteint est infiltré par d'abondants lymphocytes et plasmocytes polyclonaux, associés à une fibrose importante. L'infiltrat inflammatoire comporte de nombreux plasmocytes qui sont majoritairement producteurs d'IgG_4. C'est ensuite l'association de certaines entités syndromiques à la pancréatite auto-immune, ou l'existence d'une histologie évocatrice notamment avec la présence majoritaire des plasmocytes IgG_4+, comme dans le cas des pseudo-tumeurs inflammatoires, qui ont amené progressivement à regrouper l'ensemble de ces manifestations sous l'appellation de *maladie associée aux* IgG_4.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Peu de données épidémiologiques sont disponibles. La plupart d'entre elles sont issues de populations asiatiques, en particulier japonaises. La prévalence de la PAI au Japon a été estimée à 0,82 pour 100 000. Une étude épidémiologique japonaise évalue à 8 000 par an le nombre de patients hospitalisés pour une MAG4 au Japon sur l'année 2009.

La maladie touche préférentiellement les hommes avec un sex-ratio pouvant atteindre cinq hommes pour une femme, même si cela ne s'applique pas à toutes les atteintes d'organe (par exemple, sex-ratio de 1 pour l'atteinte des glandes salivaires). L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. L'association à l'atopie est rapportée chez une proportion notable de patients.

PATHOGÉNIE

La pathogénie de cette maladie reste largement inconnue. L'orientation de la réponse immunitaire, associée à un infiltrat plasmocytaire polyclonal majoritairement IgG_4+ et, dans la plupart des cas, à un excès de production d'IgG_4, est liée à la production préférentielle de cytokines de type T_H2 : IL-4, IL-5 et IL-13. Elles sont retrouvées en quantité augmentée dans les tissus atteints et dans le sang circulant. Il a été également montré que la production d'IgG_4 était en partie dépendante de BAFF/BLyS in vitro. Les plasmocytes producteurs d'IgG_4 n'expriment pas le CD20 et correspondent, sur le plan phénotypique, à des plasmablastes. Il n'est actuellement pas établi que les IgG_4 polyclonales, produites en excès dans la MAG4, ont un rôle pathogène. Il faut noter que l'infiltrat lymphoplasmocytaire comporte également un grand contingent lymphocytaire T avec un excès de T régulateurs. Les taux d'IL-10 et de TGF-β, cytokine profibrosante, sont également augmentés dans les tissus.

Certains facteurs de susceptibilité génétique (HLA et non-HLA) ont été identifiés comme des facteurs de risque de pancréatite autoimmune dans des populations asiatiques. Enfin, des mécanismes de mimétismes moléculaires entre certains antigènes bactériens (*Helicobacter pylori*) et des antigènes des acini pancréatiques ont été évoqués.

DIAGNOSTIC

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Chacune des atteintes d'organes ci-dessous peuvent être présentes de manière isolée, ou associées, au diagnostic. Elles peuvent également apparaître de manière successive au cours de l'évolution.

MANIFESTATIONS CLINIQUES (Tableau 52-I)

Les manifestations cliniques, souvent pseudo-tumorales avec tuméfactions d'un ou de plusieurs organes, sont liées aux différentes atteintes tissulaires observées au cours de cette maladie. Elles doivent toutes être dépistées systématiquement par l'évaluation clinique et les explorations paracliniques. En effet, au diagnostic, près

Tableau 52-I **Manifestations cliniques au cours de la MAG4.**

Atteinte d'organe	Synonyme(s) dans la littérature	Présentation clinique/ radiologique
Ganglions	Lymphadénopathies associées aux IgG_4	Adénopathies supracentimétriques habituellement < 2 cm et plutôt profondes, locorégionales d'une atteinte d'organe ou généralisées
Pancréas	PAI de type 1 Pancréatite lymphoplasmocytaire	Ictère, douleurs abdominales chroniques (tableau pseudo-tumoral)
Glandes salivaires	Tumeur de Küttner Sialadénite associée aux IgG_4	Tuméfaction uni- ou bilatérale, parotides et/ou glandes sous-maxillaires, syndrome sec généralement peu marqué
Glandes lacrymales	Dacryo-adénite associée aux IgG_4 Pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire	Tuméfaction des glandes lacrymales, infiltration intra-orbitaire

(*suite*)

Tableau 52-I **Manifestations cliniques au cours de la MAG4** (*suite*).

Atteinte d'organe	Synonyme(s) dans la littérature	Présentation clinique/ radiologique
Glandes salivaires + lacrymales	Syndrome de Mikulicz	Atteinte des glandes salivaires et des glandes lacrymales (classiquement bilatérale et symétrique)
Aorte/artères	Aortite associée aux IgG_4	Tableaux d'aortite, anévrysmes inflammatoires
Rein	Maladie rénale associée aux IgG_4	Aspect pseudo-tumoral rénal, tableau de néphrite tubulo-interstitielle (plus rarement : GEM)
Rétropéritoine	Fibrose rétropéritonéale Maladie d'Ormond	Douleurs abdominales, lombaires Compression urétérale avec hydronéphrose Compression veineuse
Voies biliaires	Cholangite sclérosante associée aux IgG_4	Ictère
Poumon	Pneumonie interstitielle associée aux IgG_4 Pseudo-tumeur inflammatoire pulmonaire	Volontiers asymptomatique Atteinte pleurale possible
Méninges	Pachyméningite associée aux IgG_4	Pachyméningite, signes compressifs
Thyroïde	Thyroïdite de Riedel	Goitre fibreux, volontiers plongeant
Hypophyse	Hypophysite associée aux IgG_4	Insuffisance anté- ou post-hypophysaire Infiltration hypophysaire/ tige pituitaire
Sein, foie, poumon…	Pseudo-tumeur inflammatoire	Symptomatique en fonction de la localisation et de la taille

GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; PAI : pancréatite auto-immune.

de 80 p. 100 des patients présentent plus d'une atteinte d'organe et plus de 40 p. 100 plus de trois atteintes d'organes. Le nombre moyen d'organes atteints au cours de l'évolution de la maladie est de trois et justifie une surveillance souvent prolongée, en raison du risque élevé de rechutes après traitement.

Pancréatite associée aux IgG_4

Il s'agit dans la littérature de la PAI de type 1 ou pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire. Il existe des critères diagnostiques spécifiques à cette atteinte d'organe. Les principaux signes, d'apparition progressive, en sont un ictère (60 p. 100) et/ou des douleurs abdominales (30 p. 100). L'aspect radiologique (TDM ou IRM) caractéristique associe un œdème localisé, pseudo-tumoral ou diffus, dit « en saucisse », typiquement associé à un rehaussement en anneau périphérique. Cette atteinte peut évoluer vers une insuffisance pancréatique endocrine avec diabète et/ou exocrine dans plus de 30 p. 100 des cas.

Atteinte des glandes salivaires et/ou lacrymales

L'atteinte se manifeste par une tuméfaction des glandes sécrétoires visible et palpable à l'examen. Il peut s'y associer un syndrome sec, mais celui-ci est habituellement moins marqué que dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. L'atteinte à la fois des glandes salivaires (sialadénite) et lacrymales (dacryo-adénite) réalise le syndrome de Mikulicz qui est défini par une tuméfaction bilatérale et symétrique, persistant au-delà de 3 mois, touchant au moins deux glandes lacrymales, parotides ou sous-maxillaires.

Un autre tableau est celui de la sialadénite sclérosante chronique, touchant surtout les glandes sous-maxillaires, réalisant la tumeur de Küttner.

Cholangite sclérosante associée aux IgG_4

Dans la grande majorité des cas, elle se révèle par un ictère cholestatique isolé, sans insuffisance hépatocellulaire, au contraire de la cholangite sclérosante primitive, qui correspond au principal diagnostic différentiel.

L'âge de survenue, l'absence d'association à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et la cortico-sensibilité la différencient également de la cholangite sclérosante primitive.

Adénopathies associées aux IgG_4

C'est l'atteinte la plus fréquente. Elles peuvent être locorégionales, satellites d'une atteinte d'organe, ou généralisées. La biopsie ganglionnaire est souvent interprétée comme une adénite non spécifique réactionnelle et le diagnostic n'est pas fait si l'étude en immunohistochimie (infiltration plasmocytaire IgG_4+) n'a pas été effectuée. Une classification en cinq différents aspects histologiques a été proposée. Certains types sont de diagnostic différentiel difficile avec la maladie de Castleman.

Fibrose rétropéritonéale associée aux IgG_4

Elle serait plus volontiers localisée que diffuse dans les régions périaortiques, rénales ou urétérales, souvent responsable d'hydronéphrose. Le plus souvent, elle s'associe à une autre atteinte d'organe. Certaines fibroses rétropéritonéales dites idiopathiques ont pu être reclassées sur des relectures anatomopathologiques (infiltrat plasmocytaire IgG_4+ au sein de la fibrose). Quelques travaux suggèrent que la fréquence de la fibrose rétropéritonéale associée aux IgG_4 est de l'ordre de 20 p. 100 des cas.

Aortite associée aux IgG_4

Cette atteinte semble relativement fréquente au cours de la maladie et toucherait jusqu'à un quart des patients. Elle peut toucher l'aorte et ses branches, le plus souvent sous la forme d'un épaississement de la paroi artérielle en imagerie. L'évolution anévrysmale est décrite, c'est une complication potentiellement sévère.

Atteinte rénale

La néphrite tubulo-interstitielle est l'atteinte rénale la plus fréquente, elle se présente sous la forme d'une insuffisance rénale modérée à sévère, d'aggravation plus ou moins rapide. Une hypocomplémentémie portant sur les fractions C3 et C4 est souvent associée à cette atteinte. Des anomalies morphologiques rénales associées ou non à la néphrite interstitielle sont également fréquentes : hypertrophie rénale, lésions nodulaires et infiltratives multiples (pouvant faire évoquer le diagnostic de lymphome rénal ou de sarcoïdose), parfois véritables pseudo-tumeurs (diagnostic différentiel avec un cancer rénal). Quelques cas d'atteinte glomérulaire à type de glomérulonéphrite extramembraneuse ont également été rapportés.

Atteinte thoracique

La plus fréquente correspond à l'existence d'adénopathies médiastinales. L'atteinte du parenchyme pulmonaire est polymorphe : pneumonie interstitielle usuelle (UIP), pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP), pneumonie organisée ou de type sarcoïdose-*like*, nodules parenchymateux uniques ou multiples. Une atteinte pleurale, isolée ou associée à l'atteinte pulmonaire, est possible.

Atteinte endocrinienne

L'atteinte thyroïdienne est la plus fréquente. Il s'agit de la thyroïdite de Riedel, caractérisée par un processus inflammatoire et très fibrosant. L'intégration de certaines formes de thyroïdite de Hashimoto à cette entité a été discutée. L'atteinte hypophysaire (hypophysite associée aux IgG_4) n'est pas exceptionnelle, avec une insuffisance anté- et/ou post-hypophysaire et, à l'imagerie, une tumeur hypophysaire ou un épaississement de la tige pituitaire.

Pseudo-tumeurs inflammatoires

Diverses localisations de pseudo-tumeurs inflammatoires, partageant les caractéristiques histologiques de la maladie, ont été rapportées : orbite, poumon, foie, sein, méninges… Les signes cliniques sont en rapport avec l'organe atteint et la taille de la lésion. Une maladie associée aux IgG_4 doit être évoquée devant une pseudo-tumeur inflammatoire des méninges et/ou un aspect de pachyméningite.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Électrophorèse des protéines plasmatiques

L'hypergammaglobulinémie polyclonale est la première anomalie biologique rapportée chez ces patients. Elle peut cependant être absente.

Dosage des sous-classes d'IgG

L'élévation des IgG_4 sériques, supérieure à 1,35 g/l, est l'élément clef du diagnostic au niveau biologique. Cependant, cette élévation n'est ni spécifique (élévation possible dans de nombreuses situations

pathologiques : atopie, infections parasitaires et non parasitaires, vascularites, maladies auto-immunes…), ni d'une parfaite sensibilité (certains patients ont une ou plusieurs atteintes d'organes et une histologie typique, sans élévation des IgG_4 sériques). Les taux les plus élevés semblent associés aux formes les plus systémiques et l'on assiste habituellement à une diminution (voire une normalisation) du taux d'IgG_4 sériques sous traitement.

Dosage du complément

Une hypocomplémentémie (portant sur le C3 et/ou le C4 et/ou le CH50) est notée chez certains patients, en particulier ceux avec une atteinte rénale (mécanisme encore mal compris car les IgG_4 n'activent pas la voie classique du complément).

Marqueurs de l'inflammation

Certains patients peuvent présenter un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la CRP), cependant habituellement discret. En effet, contrairement à la maladie de Castleman multicentrique (élévation importante de l'IL-6 et de la CRP), les patients atteints de MAG4 ne présentent habituellement pas ou peu de fièvre, ni de syndrome inflammatoire important.

Marqueurs d'auto-immunité

Certains patients peuvent présenter des anticorps antinucléaires positifs, cependant à faible taux et sans spécificité le plus souvent. En particulier, la négativité des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) est un élément important pour le diagnostic différentiel avec le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les ANCA peuvent également être positifs, ce qui est plus rare, là encore sans spécificité anti-MPO ou anti-PR3.

Certains auto-anticorps (anti-anhydrase carbonique de type 2, anti-lactoferrine, anti-PBP…) ont été identifiés au cours de la PAI, mais ils ne sont ni sensibles, ni spécifiques, et souvent non disponibles en routine. Ils ne doivent pas être recherchés pour le diagnostic de MAG4.

IMAGERIE

L'imagerie est souvent indispensable au diagnostic. Les anomalies pancréatiques de la PAI ont été largement décrites en tomodensitomé-

trie et en IRM, elles font partie intégrante de critères diagnostiques spécifiques. Les atteintes de la MAG4 sont hyper-métaboliques en TEP. La ^{18}F-FDG-TEP est utile au diagnostic pour faire le bilan d'extension de la maladie, pour évaluer la réponse au traitement et pour dépister les rechutes.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de la maladie associée aux IgG_4 restent encore très discutés. Les équipes japonaises ont proposé en 2011 des *comprehensive diagnostic criteria*, qui ont l'avantage de la simplicité et sont faits pour pouvoir être appliqués par les non-spécialistes. Ces critères sont présentés dans le tableau 52-II.

Ils ne prennent pas en compte les variations histologiques que l'on peut observer en fonction des tissus. Pour cette raison, un consensus international intégrant ces particularités histologiques a été proposé en 2012 [1]. L'analyse histologique est l'élément clef du diagnostic. Elle recherche à la fois les anomalies caractéristiques en histologie conventionelle (infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, fibrose dite storiforme ± infiltrat éosinophile et thrombophlébite oblitérante) et en

Tableau 52-II **Critères diagnostiques de la MAG4** (selon les *comprehensive diagnostic criteria*, Japon 2011).

1. Examen clinique ou radiologique : hypertrophie localisée ou diffuse au sein d'un ou de plusieurs organes classiquement atteints au cours de la MAG4
2. Biologie : élévation des IgG_4 sériques (≥ 135 mg/dl ou 1,35 g/l)
3. Histologie montrant : – infiltration lymphocytaire et plasmocytaire polyclonale marquée + fibrose – infiltration par des plasmocytes IgG_4+ : ratio plasmocytes IgG_4+/IgG+ > 40 p. 100 et > 10 plasmocytes IgG_4+/CFG
MAG4 définie = 1 + 2 + 3 MAG4 probable = 1 + 3 MAG4 possible = 1 + 2

N.B. : il faut dans tous les cas éliminer, en particulier au niveau histologique, les principaux diagnostics différentiels de MAG4 : tumeur maligne au sein du ou des organes atteints (cancer, lymphome), et les tableaux cliniques proches : syndrome de Gougerot-Sjögren, cholangite sclérosante primitive, maladie de Castleman, fibrose rétropéritonéale secondaire, granulomatose avec polyangéite (Wegener), sarcoïdose et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss).

immunohistologie (évaluation quantitative de l'infiltration tissulaire par les plasmocytes IgG_4+, le plus souvent sous forme de ratio plasmocytes IgG_4+/ plasmocytes IgG+). L'analyse anatomopathologique est également indispensable pour le diagnostic différentiel.

Les limites de ces critères sont liées au caractère non spécifique de l'élévation des IgG_4 sériques au-delà du seuil retenu de 135 mg/dl, celle-ci pouvant par ailleurs être absente. Certaines données histologiques manquent également de spécificité. Pour cette raison, le diagnostic de MAG4 ne doit être retenu qu'après exclusion de *nombreux diagnostics différentiels* :

— cancer solide ;
— lymphome ;
— sarcoïdose ;
— vascularites à ANCA ;
— maladies auto-immunes dont syndrome de Gougerot-Sjögren, histiocytoses…

Certaines pathologies comme la maladie de Castleman et les fibroses idiopathiques sont parfois d'individualisation difficile.

Une démarche diagnostique est proposée dans la figure 52-1.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

La mise en place de sondes double J est parfois nécessaire en cas d'hydronéphrose dans les cas d'engainement urétéral par la fibrose rétropéritonéale. La mise en place de prothèse biliaire est parfois nécessaire en cas d'atteinte de la voie biliaire principale au cours de la pancréatite auto-immune et de la cholangite sclérosante associée aux IgG_4.

CORTICOTHÉRAPIE

Il s'agit du traitement de première intention au cours de la MAG4. Bien que des rémissions spontanées aient été rapportées, le traitement est habituellement recommandé en raison du risque d'évolution vers la fibrose et le risque de perte de fonction des organes atteints, comme en atteste la fréquence des insuffisances pancréatiques et rénales définitives chez ces patients. L'excellente cortico-sensibilité constitue l'une des caractéristiques de la MAG4. Le traitement est habituellement introduit entre 0,4 et 0,6 mg/kg/j le premier mois (1 mg/kg dans les

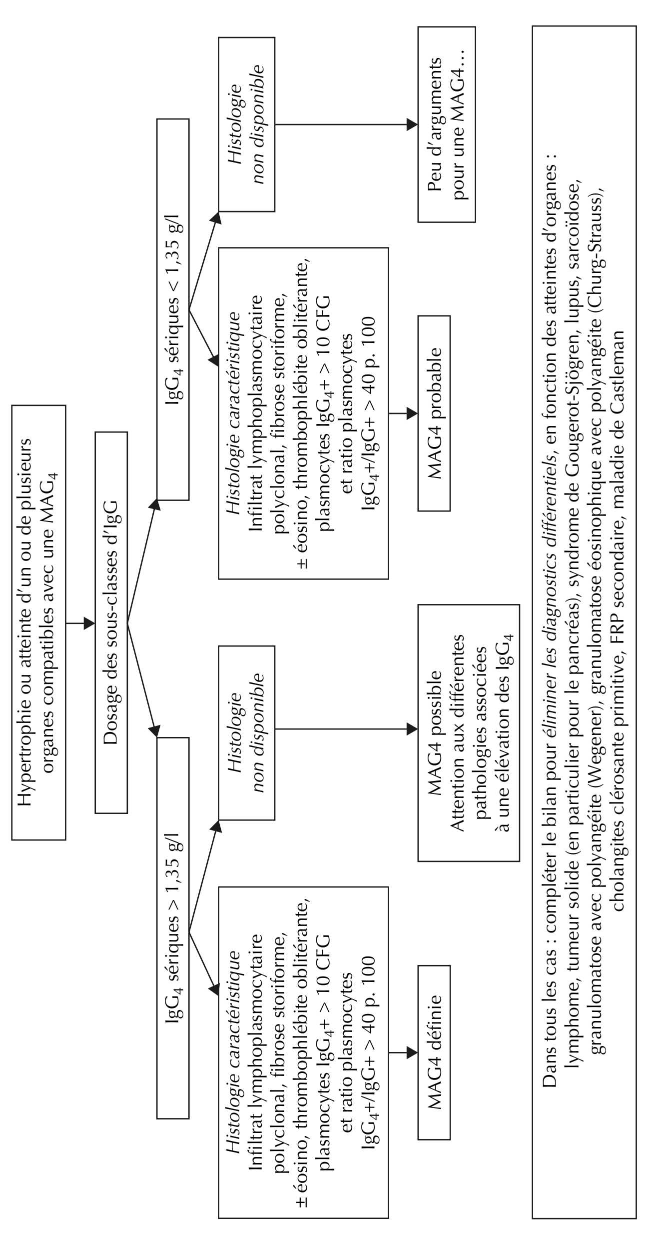


Figure 52-1 **Maladie associée aux IgG_4 (MAG4) : proposition de démarche diagnostique.** CFG : champ à fort grossissement ; FRP : fibrose rétropéritonéale.

formes les plus sévères) avec une décroissance ensuite progressive. La durée exacte du traitement n'est pas parfaitement codifiée, elle est courte pour certains (11 semaines de traitement pour les équipes américaines), plus prolongée pour d'autres (3 ans de traitement avec corticothérapie d'entretien à faibles doses pour les équipes japonaises). Le risque évolutif principal est dominé par le risque de rechute à la décroissance ou à l'arrêt du traitement chez plus de la moitié des patients à court terme.

AUTRES TRAITEMENTS, IMMUNOSUPPRESSEURS

En raison du risque élevé de rechutes et de la cortico-dépendance présentée par un nombre significatif de patients, un traitement immunosuppresseur de 2e ligne peut être nécessaire. L'azathioprine est la molécule le plus souvent utilisée, même si l'utilisation d'autres traitements est rapportée dans la littérature (méthotrexate, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, bortézomib…). Bien que les plasmocytes présents au niveau tissulaire n'expriment pas le CD20, l'utilisation de rituximab a été rapportée comme efficace chez des patients dépendants ou résistants aux corticoïdes dans cette indication.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG_4-related disease. Mod Pathol, 2012, *25* : 1181-1192.
2. Ebbo M, Grados A, Schleinitz N. Maladie associée aux immunoglobulines G de type 4. Rev Prat, 2013, *5* : 605-610.

Chapitre 53

Vascularite avec anticorps antimembrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture)

Fadi Fakhouri

La vascularite avec anticorps antimembrane basale glomérulaire (V-anti-MBG) (anciennement appelée syndrome de Goodpasture) est une maladie auto-immune caractérisée par l'association d'une glomérulonéphrite rapidement progressive avec la présence d'une prolifération extracapillaire, d'une hémorragie intra-alvéolaire avec la présence d'anticorps antimembrane basale glomérulaire et alvéolaire. Elle est fortement associée au HLA-DRB1*1501.

Cette entité appartient au groupe des vascularites dues à des complexes immuns et touchant les vaisseaux de petit calibre (capillaires) selon la nouvelle classification des vascularites de Chapel Hill.

Les auto-anticorps pathogènes sont, en règle générale, dirigés contre le domaine non collagénique de la portion C-terminale de la chaîne α_3 du collagène de type IV et plus rarement contre d'autres chaînes (α_4, α_5, α_2) de ce même collagène. Cette chaîne est exprimée dans les membranes basales hautement différenciées comme la membrane basale alvéolaire ou glomérulaire, ce qui explique l'atteinte bipolaire au cours de la V-anti-MBG. Le rôle pathogène des anticorps antimembrane basale est bien établi ; néanmoins, des lymphocytes T effecteurs autoréactifs ou régulateurs pourraient contribuer à l'apparition et à la résolution de la V-anti-MBG.

La vascularite anti-MBG est rare (un cas par an pour 2 millions d'habitants), mais représente néanmoins 10 à 20 p. 100 des cas de glomérulonéphrites rapidement progressives. Elle touche essentiellement

les populations de peau blanche avec deux pics d'incidence : un autour de l'âge de 30 ans (souvent des hommes et avec atteinte pulmonaire fréquente) et un autre autour de 60-70 ans (atteinte rénale souvent isolée).

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle important, au premier rang desquels le tabagisme, qui est un facteur de risque essentiel d'atteinte pulmonaire. Quelques cas de V-anti-MBG ont été également rapportés après une exposition aux hydrocarbures, une lithotripsie, une obstruction urétérale ou encore une infection.

CLINIQUE

HÉMORRAGIE ALVÉOLAIRE

Elle est présente dans 70 p 100 des cas des V-anti-MBG et précède dans plus de la moitié des cas l'atteinte rénale (parfois de plusieurs mois à quelques années). Elle est favorisée par le tabagisme et peut être précipitée par un épisode infectieux ou une surcharge volémique. Elle se révèle par des hémoptysies, une toux, une dyspnée ou encore des douleurs thoraciques. La radiographie de thorax ou la tomodensitométrie thoracique montrent des infiltrats alvéolaires diffus et la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire montre la présence des sidérophages. Une augmentation de la diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) est classiquement mise en évidence aux explorations fonctionnelles respiratoires.

MANIFESTATIONS RÉNALES

Elles peuvent survenir seules ou en association à l'atteinte pulmonaire et comportent une insuffisance rénale rapidement progressive souvent oligurique, une hématurie, parfois macroscopique, et une protéinurie le plus souvent modeste (< 3 g/24 h). L'hypertension artérielle est inhabituelle. Néanmoins, certains patients peuvent se présenter avec une fonction rénale normale ou modérément altérée, une insuffisance rénale d'évolution subaiguë/chronique.

AUTRES SIGNES CLINIQUES

Asthénie, fièvre, frissons, pâleur, amaigrissement, hépatomégalie et rash cutané sont parfois mis en évidence à l'examen clinique.

BIOLOGIE

On note une anémie d'intensité variable, souvent ferriprive, une hyperleucocytose. Le complément est normal.

DIAGNOSTIC

Il repose sur le contexte clinique, la mise en évidence d'anticorps circulants antimembrane basale glomérulaire et la biopsie rénale.

Les *anticorps antimembrane basale glomérulaire* sont, le plus souvent, de type IgG et plus rarement de type IgA ou IgM. Ces anticorps sont mis en évidence par ELISA, mais peuvent aussi l'être par immunofluorescence indirecte en exposant une coupe de rein normal au sérum du patient. La recherche d'anticorps circulants peut être exceptionnellement négative mais, dans ce cas, le diagnostic est posé sur les données de la biopsie rénale. Ces anticorps antimembrane basale glomérulaire sont associés, dans près de 25 p. 100 des cas, à des ANCA, le plus souvent de type antimyéloperoxydase. Le taux d'anticorps

Tableau 53-I **Causes de syndrome pneumorénal.**

Vascularites primitives – vascularite avec anticorps antimembrane basale glomérulaire – granulomatose avec polyangéite (Wegener) – polyangéite microscopique – vascularite liée au lupus érythémateux systémique – granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)
Autres vascularites (secondaires ou d'autres catégories) – cryoglobulinémie – maladie de Behçet – polyarthrite rhumatoïde – médicaments : pénicilline, hydralazine
Divers – œdème pulmonaire avec insuffisance rénale – pneumopathie sévère (notamment légionellose) – thrombose de la veine rénale avec embolie pulmonaire

antimembrane basale glomérulaire et la présence d'ANCA pourraient être corrélés à un plus mauvais pronostic.

La *biopsie rénale* montre une vascularite des capillaires glomérulaires (nécrose segmentaire et focale du capillaire glomérulaire, infiltrat leucocytaire et prolifération extracapillaire avec des croissants d'âge différent), donc un aspect de glomérulonéphrite extracapillaire. L'étude en immunofluorescence montre des dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire, associées dans la moitié des cas à des dépôts C3.

L'association d'une insuffisance rénale aiguë et d'une hémorragie intra-alvéolaire n'est pas synonyme de V-anti-MBG mais peut être observée dans diverses pathologies (Tableau 53-I), notamment les vascularites pauci-immunes, les cryoglobulinémies et plus rarement le lupus, sans oublier l'œdème pulmonaire associé à une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique.

TRAITEMENT

Le traitement de V-anti-MBG repose, en dehors du traitement symptomatique (hémodialyse, transfusions, intubation, ventilation mécanique, etc.) sur l'association :

— d'échanges plasmatiques visant à baisser rapidement le taux d'anticorps antimembrane basale. Ils sont quotidiens pendant 2 semaines environ et doivent être poursuivis en cas de persistance de l'hémorragie alvéolaire et/ou d'un taux élevé d'anticorps anti-MBG ;

— de corticostéroïdes qui restent le traitement d'urgence de l'hémorragie alvéolaire ;

— de cyclophosphamide, essentiellement par voie intraveineuse (4 à 6 perfusions).

Il n'existe pas actuellement de données claires démontrant l'intérêt du traitement antilymphocytaire B (rituximab) dans la V-anti-MBG.

Les indications du traitement immunosuppresseurs sont à discuter au cas par cas en fonction du stade d'évolution de la glomérulopathie et de la gravité de l'atteinte pulmonaire.

La surveillance comporte le dosage de la créatinine plasmatique, de l'hémoglobine, du titre des anticorps anti-MBG, la réalisation régulière de radiographies du thorax et la recherche d'effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.

Les échanges plasmatiques et le traitement immunosuppresseur ont permis de réduire le taux de mortalité de 75-90 à 10-20 p. 100 à 1 an. Dans près de la moitié des cas, il persiste une insuffisance rénale chronique sévère.

ÉVOLUTION

Les facteurs de risque de non-récupération de la fonction rénale sont une créatininémie supérieure à 600 µmol/l et une oligo-anurie au diagnostic. Ces éléments ne doivent pas limiter l'utilisation des échanges plasmatiques étant donné qu'une récupération rénale reste possible et que l'existence d'une atteinte pulmonaire justifie le recours à un tel traitement, indépendamment de la fonction rénale. Néanmoins, on estime que les chances de récupération de la fonction rénale sont nulles chez les patients nécessitant le recours à l'hémodialyse et présentant des croissants dans 100 p. 100 des glomérules examinés dans la biopsie rénale.

La récidive de la V-anti-MBG reste exceptionnelle après la disparition des anticorps antimembrane basale. Il est donc licite de proposer une transplantation rénale en respectant un délai minimal de 6 à 12 mois après la disparition des anticorps.

Chapitre 54

Maladie de Takayasu

Boris Bienvenu

La maladie de Takayasu est une vascularite granulomateuse chronique de cause inconnue. Elle touche principalement les femmes dans 80 à 90 p. 100 des cas, avec un sex-ratio femme/homme d'environ 7. Le diagnostic est généralement porté entre 10 et 40 ans. On lui a donné le nom de « maladie des femmes sans pouls » car l'atteinte initiale touche fréquemment les artères des membres supérieurs, à l'origine de leur sténose ou de leur occlusion. Il s'agit en effet d'une vascularite des gros vaisseaux qui atteint l'aorte et ses branches primitives de façon prédominante. Le processus inflammatoire à l'origine de l'épaississement des parois vasculaires et à l'origine de sténose d'occlusions ou de dilatation anévrysmale des segments atteints. La maladie peut également toucher l'aorte abdominale et les artères pulmonaires dans la moitié des cas.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette affection a une plus grande prévalence chez les personnes asiatiques, estimée à 40 par million d'habitants contre 4,7 au Royaume-Uni. En Europe et aux États-Unis, on estime que l'incidence est de 1 à 3 nouveaux cas par million d'habitants et par an.

PATHOGÉNIE

Les mécanismes contribuant au développement de cette artérite sont méconnus et peu étudiés. Ils sont considérés comme similaires à ceux

impliqués dans l'artérite à cellules géantes. Une composante immunogénétique mérite d'être soulignée car les haplotypes HLA-Bw52 et HLA-B39.2 sont plus fréquemment retrouvés.

Les caractéristiques histologiques sont très proches de celle de l'artérite à cellules géantes. Cependant, elles ne sont obtenues que sur des pièces opératoires. On identifie ainsi des cellules géantes et une inflammation granulomateuse de la média. L'inflammation est adventitielle et intimale (comportant des cellules mononucléées, des lymphocytes histiocytaires, des macrophages et plasmocytes) puis, à un stade plus évolutif de la fibrose, qui rétrécit la lumière vasculaire. C'est la destruction du tissu élastique et des cellules musculaires de la média qui favorise la dilatation anévrysmale.

L'étude de l'infiltrat aortique montre des cellules lymphocytaires Tγδ causant des lésions vasculaires via la production de perforine. Leur restriction du répertoire suggérerait l'existence d'une cible antigénique du tissu aortique non identifiée à ce jour.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Les manifestations occlusives vasculaires sont généralement précédées d'une phase appelée pré-occlusive ou systémique. Ces manifestations constitutionnelles incluent asthénie, amaigrissement et fébricule. Cette phase peut être quasiment asymptomatique ou comporter des signes extravasculaires systémiques comme des arthralgies ou des myalgies dans pratiquement 50 p. 100 des cas. Ces signes articulaires peuvent être transitoires ou évoluer de façon chronique. On note parfois des lésions cutanées s'apparentant un érythème noueux ou à un pyoderma gangrenosum prédominants au niveau des jambes. Bien qu'exceptionnelle des atteintes inflammatoires oculaires épisclérite ou uvéites peuvent également s'observer.

La phase occlusive ou vasculaire est parfois synchrone des manifestations systémiques. La richesse de la présentation clinique dépend des territoires atteints. C'est en effet l'apparition, chez un sujet jeune, d'une claudication d'un membre, associée à une diminution ou à l'abolition d'un pouls ou la présence d'un souffle vasculaire, d'une hypertension artérielle rénovasculaire, de douleurs abdominales par d'ischémie mésentérique, de douleurs angineuses ou d'insuffisance aortique par dilatation de l'aorte ascendante qui peuvent s'observer.

Des signes de bas débit par vol vasculaire, survenant aux changements de position et de caractère transitoire (amaurose, diplopie, syncope, vertige), sont observés en cas d'atteinte proximale de l'origine des artères vertébrales, en particulier quand les quatre axes sont atteints.

Dans des situations plus avancées, les lésions ischémiques peuvent entraîner des ulcères artériels et une gangrène.

DONNÉES CLINIQUES

L'altération de l'état général, fébrile, est fréquente. L'existence d'une asymétrie tensionnelle de plus de 10 mmHg aux membres supérieurs est très caractéristique. Les pouls sont généralement diminués ou abolis de façon asymétrique. On perçoit fréquemment des souffles sous-claviers, carotidiens ou abdominaux. L'hypertension peut se développer chez la moitié des patients du fait d'une atteinte des artères rénales ou d'une diminution de l'élasticité de l'aorte et ses branches. Cependant, son diagnostic est compliqué par l'atteinte des membres supérieurs ; la pression artérielle doit parfois être surveillée au niveau d'un membre inférieur indemne.

L'atteinte des artères pulmonaires (dilatation ou sténose) concerne près de la moitié des malades et se révèle généralement par une insuffisance cardiaque droite et un syndrome interstitiel pulmonaire. Elle révèle exceptionnellement la maladie. Elle peut être dépistée par angioscanner thoracique ou par scintigraphie de ventilation-perfusion (développement de shunts avec le réseau bronchique). Les formes graves se compliquent d'hypertension artérielle pulmonaire et d'hémoptysie.

Le myocarde est parfois atteint spécifiquement, mais on recherche plus volontiers des lésions coronaires. L'atteinte du myocarde touche 5 à 15 p. 100 des patients (sténose ostiale), l'atteinte coronaire est souvent concomitante de lésions aortiques et des troncs supra-aortiques, compliquant les procédures de revascularisation. L'insuffisance valvulaire aortique (10 à 25 p. 100 des malades) est, quant à elle, favorisée par la dilatation de l'anneau aortique, facteur de mauvais pronostic.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens montrent essentiellement un *syndrome inflammatoire biologique*, sans spécificité, qui s'associe parfois à une anémie normochrome normocytaire évoquant son caractère chronique. Il n'y a classiquement pas d'hyperleucocytose.

La vitesse de sédimentation, la CRP et les α_2-globulines sont augmentées et sont surveillées au cours du traitement, mais les lésions peuvent progresser malgré leur normalité. Il semble qu'à l'avenir le

dosage de la pentraxine 3 pourrait aider à la surveillance de l'activité de la maladie.

Aucun des tests immunologiques usuels n'a d'utilité dans la démarche diagnostique. Les anticorps antinucléaires, ANCA et antiphospholipides n'y sont classiquement jamais détectés.

EXAMENS MORPHOLOGIQUES VASCULAIRES

Une cartographie complète de l'arbre artériel est fondamentale à l'établissement du diagnostic de maladie de Takayasu. Elle repose sur l'angio-IRM, l'angioscanner et l'angiographie conventionnelle. Cette dernière occupait auparavant une place centrale mais elle est maintenant non indiquée en raison de son caractère irradiant et de son absence d'aide à l'estimation de l'épaisseur des vaisseaux ; elle est également bien trop invasive par rapports aux nouvelles techniques. On la réserve aux procédures de revascularisation endovasculaire.

L'angioscanner et l'angio-IRM sont les examens clefs pour documenter les lésions de sténoses ou d'occlusions artérielles ; ils permettent surtout la mesure de l'épaisseur de la paroi des vaisseaux et la nature inflammatoire du phénomène (prises de contraste). L'angioscanner aurait une sensibilité de 95 p. 100 et une spécificité de 100 p. 100 pour le diagnostic. L'imagerie des artères coronaires est également possible grâces à ces techniques.

L'échographie-Doppler est très utilisée pour surveiller l'évolution des lésions artérielles, en particulier celle de l'aorte ascendante à haut risque anévrysmal.

La place de la TEP-TDM dans le diagnostic est limitée du fait, entre autres, de son accessibilité très variable d'un site à l'autre et de son absence de supériorité démontrée sur les examens conventionnels. Même si certaines études peuvent suggérer une corrélation avec l'angio-IRM, son utilisation pendant le suivi de l'affection reste à investiguer.

DIAGNOSTIC POSITIF

Les *critères de classification* les plus utilisés sont ceux de l'American College of Rheumatology :

- Âge de survenue inférieur ou égal à 40 ans.
- Claudication vasculaire des extrémités, en particulier les membres supérieurs.

• Diminution d'au moins un pouls brachial.

• Différence de pression artérielle systolique de plus de 10 mmHg entre les deux bras.

• Souffle audible sur au moins une artère sous-clavière ou l'aorte abdominale.

• Anomalies artériographiques : sténose ou occlusion de l'aorte, de ses branches primitives ou des artères proximales des membres supérieurs ou inférieurs non liée à l'athérosclérose ou à une dysplasie fibromusculaire.

Les patients ayant une vascularite suspecte d'être une maladie de Takayasu doivent avoir au moins 3 des 6 critères, donnant une sensibilité de 90,5 p. 100 et une spécificité de 97,8 p. 100. Ces critères sont surtout utiles aux études cliniques.

Cependant, tout comme dans les autres vascularites systémiques primitives, il faut se méfier de l'utilisation de ces critères de classification. En se reposant sur ces derniers, il serait ainsi possible, en théorie, de retenir le diagnostic sans le documenter par l'imagerie vasculaire. Or, comme nous l'avons précisé plus haut, cette étape est fondamentale pour cartographier la maladie.

C'est l'association des signes généraux de fièvre, d'amaigrissement et d'arthromyalgies à ces manifestations ischémiques chez un sujet de moins de 40 ans qui fait suspecter le diagnostic.

La présence d'un syndrome inflammatoire biologique vient renforcer l'hypothèse. La documentation histologique n'est pas une étape obligatoire en raison de la topographie de l'atteinte. Elle provient généralement de pièce opératoire, mais ne fait pas partie de la démarche diagnostique car elle serait trop invasive. Il faut cependant insister auprès de l'opérateur, en cas d'indication chirurgicale, pour obtenir du matériel à examiner.

En règle générale, on débute l'évaluation par les examens les moins invasifs. L'échographie-Doppler permet d'apprécier l'aorte proximale, les carotides, vertébrales et artères brachiales ; elle montre de longs épaississements circonférentiels très évocateurs de l'atteinte. Une meilleure définition est obtenue par l'angioscanner ou l'angio-IRM. En cas d'ischémie critique d'un membre, dans des circonstances diagnostiques graves, on aura recours d'emblée à l'artériographie en vue d'une revascularisation.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

La dysplasie fibromusculaire atteint généralement un territoire plus limité et ne s'accompagne pas de manifestations générales.

La prise de dérivés d'ergotamine peut engendrer un vasospasme dans le territoire de grands vaisseaux.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos, de type 4 en particulier, peut s'associer à des lésions anévrysmales disséminées, à haut risque de rupture. Là encore, les manifestations systémiques sont absentes.

L'artérite à cellules géantes reste un diagnostic différentiel difficile car partageant le tropisme pour les gros vaisseaux, une histologie voisine et une excellente réponse à la corticothérapie. C'est l'âge qui est l'élément le plus discriminant. L'atteinte des membres supérieurs n'est présente que dans 15 p. 100 des artérites à cellules géantes, où l'on note en revanche des signes céphaliques généralement absents au cours de la maladie de Takayasu.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie générale. Les lésions artérielles irréversibles font, quant à elles, l'objet de procédures de vascularisation, idéalement en période de contrôle de l'inflammation. Parallèlement, des mesures symptomatiques de traitement de l'hypertension artérielle et/ou de l'insuffisance cardiaque (atteinte valvulaire aortique ++) sont à mettre en œuvre.

TRAITEMENT MÉDICAL INITIAL

Elle repose sur la corticothérapie générale qui permet de soulager les signes systémiques, mais surtout d'interrompre la progression des lésions artérielles. Les sténoses peuvent ainsi être levées en cas de traitement précocement instauré. Une prise en charge plus tardive est rendue moins efficace en raison du développement de fibrose tissulaire ou de thrombose.

Le faible nombre d'essais thérapeutiques explique que nous manquions de recommandations solides. Celles de l'EULAR ont un grade C. Ainsi n'existe-t-il pas de consensus à propos de la dose initiale de corticoïdes. En cas d'atteinte inflammatoire et évolutive, on délivre généralement une posologie de 1 mg/kg d'équivalent prednisone pendant le premier mois, avec une décroissance progressive d'environ 10 p. 100 par semaine pour une durée de traitement d'environ un an. Cependant, de nombreuses équipes gardent une faible dose plancher de 5 à 10 mg au long cours.

MESURES ADJUVANTES

Il est bien sûr fondamental de proposer les mesures de prévention de la corticothérapie prolongée au sein de cette jeune population de malades (supplémentation vitaminocalcique et bisphosphonates en fonction de l'ostéodensitométrie).

Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation d'anti-agrégants plaquettaires qui n'est ainsi pas recommandée de façon systématique.

Au diagnostic de la maladie, une association à la tuberculose a été rapportée par certains auteurs et incite à une vigilance particulière.

Si la maladie est diagnostiquée tardivement et que les lésions sont fixées, la corticothérapie n'est pas indiquée.

L'évaluation de la réponse est difficile car la progression des lésions peut s'observer alors que les paramètres de l'inflammation sont normaux (près de 60 p. 100 des malades). Elle repose donc sur la survenue de nouveaux événements cliniques et l'imagerie non invasive. Le BVAS (*Birmingham vasculitis activity score*) est un mauvais score de suivi ; des scores spécifiques ont été construits plus récemment : *disease extent index for Takayasu's arteritis* (DEI.Tak) et *Indian Takayasu activity score* (ITAS).

TRAITEMENT DES FORMES RÉSISTANTES À LA CORTICOTHÉRAPIE

Environ la moitié des patients va développer une forme chronique de la maladie au cours de laquelle la corticothérapie ne permettra pas d'obtenir une rémission complète. Les rechutes, la cortico-dépendance ou résistance que l'on y observe justifient le recours à des traitements immunosuppresseurs. Leur utilisation n'a cependant été étudiée qu'au cours d'études ouvertes de faible effectif.

Le *méthotrexate* est utilisé à des doses de 10 à 25 mg/sem par voie orale. Son efficacité a été marquée par une rémission observée au cours d'une étude ouverte dans 50 p. 100 des cas.

L'*azathioprine* a été délivrée à la posologie de 2 mg/kg/j en début de traitement dans une étude indienne, autorisant un bon contrôle des paramètres inflammatoires, mais pas d'amélioration angiographique.

Le *cyclophosphamide* a probablement une efficacité, mais il doit être réservé aux situations de maladie échappant aux immunosuppresseurs moins toxiques.

Des expériences de plus faible portée encore concernent le mycophénolate mofétil (2 g/j) et le léflunomide.

Les anti-TNF (infliximab et étanercept dans la littérature) ou le tocilizumab pourraient constituer à l'avenir une alternative au cyclophosphamide, mais des études complémentaires sont nécessaires à la démonstration de leur efficacité et de leur tolérance.

TRAITEMENT DES COMPLICATIONS VASCULAIRES ET VALVULAIRES

On privilégie l'angioplastie quand les lésions s'y prêtent. Les résultats sont cependant moins bons en cas de sténoses et d'occlusions portant sur de longs segments.

La réalisation de ces procédures au cours des périodes inflammatoires de la maladie apporte un succès initial mais récidive fréquemment (15 à 20 p. 100). Elles doivent donc être impérativement entourées d'une corticothérapie générale. On observe en général moins de resténose en cas de revascularisation chirurgicale.

On réserve la chirurgie des troncs supra-aortiques à des atteintes de plusieurs axes et quand des complications neurologiques ou une ischémie rétinienne ont été observées.

Les indications portent également sur les anévrysmes de l'aorte et de ses branches, les insuffisances aortiques majeures (remplacement ou plastie), les sténoses serrées et symptomatiques des artères pulmonaires, l'hypertension résistante rénovasculaire. Les actes chirurgicaux sont ici plus délicats car les tissus sont fragilisés par l'inflammation.

PRONOSTIC

Il est favorable à court terme. Dans plusieurs études de suivi, on rapporte une survie de 80 à 90 p. 100 à 5 ans. Cependant, deux facteurs de mauvais pronostic sont à souligner : la rétinopathie ischémique, l'hypertension, l'insuffisance aortique et la présence d'anévrysme d'un côté, et la notion de progression de la maladie, de l'autre. L'existence de l'un de ces deux facteurs de risque est responsable d'une survie à 15 ans de 66 à 68 p. 100 versus 93 à 96 p. 100. L'association des deux facteurs transforme le pronostic (43 p. 100 de survie à 15 ans) et permet d'identifier une population nécessitant probablement un traitement plus agressif.

Compte tenu de la fréquente évolution chronique de la maladie, une surveillance à long terme des complications vasculaires et des procédures de revascularisation est recommandée.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. KERR GS. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am, 1995, *21* : 1041-1058.
2. MIRAULT T, EMMERICH J. Maladie de Takayasu, comment la prendre en charge ? Presse Méd, 2012, *41* : 975-985.

AUTRES MALADIES SYSTÉMIQUES

Chapitre 55

Amyloses

Gilles Grateau

Ce chapitre traite des amyloses-maladies touchant le plus souvent plusieurs organes ou multisystémiques [1, 2].

QUAND ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC D'AMYLOSE ?

Le diagnostic d'amylose doit être souvent suspecté, car presque tous les tissus et organes peuvent être affectés (Tableau 55-I).

Si aucun signe n'est pathognomonique, l'association de deux ou plusieurs des signes ci-dessus fait plus rapidement évoquer le diagnostic, par exemple : canal carpien et syndrome néphrotique ou neuropathie et syndrome sec.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'AMYLOSE ?

Le diagnostic d'amylose est *histologique*. L'organe atteint est rarement d'accès facile à une biopsie, exception faite de la peau. Avant de faire des biopsies d'organes profonds, il est recommandé de commencer les prélèvements par des tissus qui sont le siège de dépôts d'amylose silencieux et facilement accessibles : le tube digestif, la graisse sous-cutanée et les glandes salivaires. La biopsie rectale, qui a lieu au cours d'une rectoscopie, doit comporter de la sous-muqueuse. La

Tableau 55-I **Signes cliniques des amyloses généralisées.**

	Signes fréquents	Signes rares
Rein	Protéinurie Syndrome néphrotique Insuffisance rénale	Thrombose des veines rénales Atteinte tubulaire
Cœur et vaisseaux	Insuffisance cardiaque Troubles de la conduction et du rythme	Ischémie myocardique Claudication de la mâchoire Embolies artérielles
Tube digestif	Macroglossie, dysphagie, vomissements, hémorragie, pseudo-obstruction, ulcération, malabsorption, perforation	Ischémie mésentérique
Foie	Hépatomégalie	Hypertension portale Ascite, ictère, rupture
Rate	Splénomégalie	Hyposplénisme, rupture
Nerf	Neuropathie sensitive et végétative	Neuropathie crânienne
Peau	Pétéchie, purpura, ecchymose, nodule Papule, plaque	Bulle, onychodystrophie, Alopécie
Appareil respiratoire	Toux, hémoptysie	Dyspnée
Appareil ostéo-articulaire	Pseudo-polyarthropathie Syndrome du canal carpien	Fracture, atteinte rachidienne
Glandes endocrines	Goitre	Hypothyroïdie Insuffisance surrénale
Appareil urinaire	Hématurie	Obstruction urétérale
Œil	Syndrome sec	Myodésopsies Baisse de l'acuité visuelle

biopsie de la muqueuse digestive haute, obtenue au cours d'une gastroduodénoscopie, fournit des résultats identiques à ceux de la biopsie rectale. L'aspiration de graisse sous-cutanée abdominale et la biopsie de peau traditionnelle sont aussi utiles. L'aspiration de graisse sous-cutanée abdominale est simple, mais le diagnostic est cytologique, ce qui peut soulever des difficultés d'interprétation, dues surtout à la possibilité de résultats faussement positifs. La biopsie de glandes salivaires accessoires porte sur la partie muqueuse de la lèvre, à la base des dents, riche en glandes salivaires de petite taille. En pratique, ces trois techniques peuvent être considérées comme équivalentes et leur rentabilité dépend de l'expérience des opérateurs. Elles peuvent être cumulées sans agressivité chez un même malade. Lorsque ces techniques simples ne font pas la preuve de l'amylose, un prélèvement direct de l'organe atteint doit être effectué. La biopsie rénale est très rarement normale. La biopsie hépatique comporte un risque hémorragique et doit être évitée. La biopsie de nerf périphérique est un geste douloureux et de sensibilité médiocre. La biopsie endomyocardique est un examen à réserver aux formes cardiaques pures.

Le rouge Congo est le colorant le plus spécifique des dépôts amyloïdes et reste l'« étalon or » du diagnostic. Une fois colorés par le rouge Congo, les dépôts amyloïdes observés en lumière polarisée offrent une biréfringence jaune-vert spécifique.

QUEL EST LE TYPE DE L'AMYLOSE ?

La nature de l'amylose doit être définie, car le pronostic et le traitement des trois grandes variétés d'amylose généralisée AL (*amyloid light chain of immunoglobulin*), AA (*amyloid associated*) ou ATTR (*amyloid transthyretin*), qui est la principale variété d'amylose héréditaire, sont différents.

Peu de signes sont spécifiques de l'une de ces trois grandes variétés. Toutefois, le contexte clinique général, la combinaison des signes cliniques et quelques examens complémentaires simples permettent, dans la majorité des cas, de porter rapidement un diagnostic de variété.

Quelques signes sont spécifiques de l'*amylose AL* :

— macroglossie ;
— purpura ecchymotique en lunettes ;
— déficit en facteur IX ou X de la coagulation.

L'atteinte des organes suivants est évocatrice mais non spécifique :

— os et articulations ;
— poumons ;
— voies aériennes supérieures ;

— bas appareil urinaire.

L'élément crucial du diagnostic d'amylose AL est la mise en évidence des précurseurs circulants des protéines amyloïdes : les chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale sont détectées par l'immunofixation sanguine et urinaire. Les chaînes légères libres peuvent maintenant être mesurées dans le sang. Le couplage de l'immunofixation à ce dosage sérique permet de détecter un composant monoclonal chez la quasi-totalité des malades atteints d'amylose AL.

La présence d'une maladie inflammatoire, infectieuse ou tumorale, accompagnée d'un syndrome inflammatoire est quasi constante dans l'*amylose AA*. Habituellement, il s'agit d'une maladie inflammatoire évoluant depuis plusieurs années. Plus rarement une tumeur, le plus souvent maligne, peut être découverte en même temps que l'amylose. Il faut penser particulièrement, dans cette situation, à une maladie de Castleman.

Une histoire familiale doit être recherchée systématiquement chez tout malade atteint d'amylose, essentiellement lorsqu'il existe une neuropathie périphérique, mais également en cas d'atteinte rénale, cardiaque, hépatique, cutanée et oculaire.

Dans certains cas, la présentation clinique ne permet pas de porter un diagnostic de variété, par exemple lorsque l'amylose semble limitée à un ou plusieurs organes qui peuvent être atteints par des variétés différentes. Ainsi les atteintes du foie, de la rate, du tube digestif et du rein sont-elles communes aux amyloses AA et AL alors que les atteintes du cœur, du nerf périphérique, du tube digestif et du rein sont communes aux amyloses AL et ATTR. Le caractère héréditaire des amyloses ATTR peut ne pas être apparent, et de nombreux cas paraissent sporadiques. Les principales difficultés diagnostiques résident actuellement dans la distinction entre :

— *amylose AL* et *amylose ATTR* dans la forme héréditaire à révélation tardive et sporadique, lorsque les signes cliniques sont limités aux atteintes cardiaque et neurologique ;

— *amylose AL* et *amylose AFib* (chaîne α du fibrinogène) lorsque la néphropathie est isolée. Le caractère purement glomérulaire des dépôts amyloïdes est caractéristique de l'amylose AFib.

Il faut systématiquement caractériser de façon plus précise la protéine amyloïde en cause par des techniques histologiques complémentaires. L'immunohistochimie, qui étudie la fixation sur les dépôts amyloïdes d'anticorps dirigés contre les différentes protéines amyloïdes connues, peut aussi contribuer à un diagnostic précis. Pour la caractérisation des amyloses généralisées, il est habituellement suffisant d'étudier les anticorps antiprotéine AA et antichaînes légères d'immunoglobuline κ et λ, qui reconnaissent la grande majorité des dépôts amyloïdes formées de fibrilles AA et de chaînes légères d'immunoglobuline. L'immunochimie est une technique délicate qui

est au mieux réalisée à partir de matériel frais, transmis au laboratoire dans du sérum salé isotonique ou congelé, en particulier pour l'étude des anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobuline. Elle ne peut constituer à elle seule un « étalon or » du diagnostic de la variété d'amylose, en particulier si la batterie d'anticorps utilisée est restreinte aux deux sus-cités. L'absence de fixation ou une discordance avec le diagnostic évoqué par la clinique invitent à penser, en particulier, à une forme héréditaire d'amylose ou à une amylose sénile, formée de transthyrétine non mutée et qui est une variété le plus souvent asymptomatique, mais qui peut s'exprimer cliniquement sous la forme d'un syndrome du canal carpien et d'une cardiopathie amyloïde.

En cas de suspicion d'amylose héréditaire, la recherche de mutation orientée par la clinique et, si possible, l'immunohistochimie permet le diagnostic.

QUELLE EST L'EXTENSION DE LA MALADIE ?

L'examen clinique reste l'élément clef de cette démarche à la recherche des différents signes cliniques précédemment décrits et que nous ne reprendrons pas ici. Des examens complémentaires simples peuvent être proposés systématiquement, d'autres sont à discuter en fonction du contexte clinique (Tableau 55-II). Une fois le diagnostic d'amylose porté, il est habituellement inutile de faire des biopsies de chaque organe suspect si les signes cliniques et les examens complémentaires s'y rapportant sont évocateurs d'une atteinte par l'amylose. Seuls des cas particuliers justifient une biopsie. L'étude de l'atteinte cardiaque qui grève le pronostic des amyloses, et au premier rang de l'amylose AL, a été transformée par les marqueurs biochimiques.

TRAITEMENTS

Les seuls traitements dont nous disposons actuellement ont pour objectif de réduire la disponibilité en précurseur de la protéine amyloïde. L'effet du traitement est essentiellement apprécié sur les signes cliniques et les examens fonctionnels des organes affectés. La régression des lésions histologiques d'amylose n'est habituellement pas

Tableau 55-II **Inventaire d'extension de l'amylose.**

	Examens complémentaires systématiques	**Examens complémentaires optionnels**
Rein	Protéinurie Créatininémie	
Cœur	Électrocardiogramme Échographie cardiaque BNP, troponine	Holter de 24 heures IRM
Tube digestif	Électrophorèse des protéines sériques	Endoscopie
Foie	Tests hépatiques Échographie	
Rate	Hémogramme Échographie Frottis sanguin	
Nerf		Examen électrique des nerfs
Appareil respiratoire	Radiographie de thorax	Gaz du sang Tomodensitométrie thoracique Fibroscopie bronchique
Glandes endocrines	TSH	Test de stimulation à la corticotropine
Hémostase	TP, TCA, fibrinogène	

BNP : peptide natriurétique de type B ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : taux de prothrombine ; TSH : thyréostimuline.

recherchée, mais la scintigraphie au composant P a apporté des données fortes en faveur d'une mobilisation des dépôts amyloïdes sous l'effet d'un traitement approprié. Les traitements de l'amylose doivent donc être adaptés à la nature de l'amylose.

Le traitement de l'amylose AL a pour but de réduire, voire de supprimer le clone plasmocytaire pourvoyeur de chaînes légères monoclonales amylogènes. Les molécules utilisées sont celles qui sont employées dans le traitement de référence du myélome multiple. L'association du *melphalan* et de la *dexaméthasone* a transformé le pronostic de l'amylose AL, laissant une place plus réduite au traite-

ment intensif qui requiert le melphalan à hautes doses et la greffe de cellules souches autologues.

Le *bortézomib* et le *thalidomide* et ses dérivés trouvent aussi leur place et contribuent à l'amélioration continue des résultats thérapeutiques. Au cours des maladies inflammatoires chroniques compliquées d'amylose, la maîtrise de l'inflammation, appréciée idéalement par la mesure de la concentration sérique de la protéine SAA ou, à défaut, de la CRP, est l'objectif à atteindre. Les inhibiteurs des cytokines pro-inflammatoires prennent progressivement le relais des immunosuppresseurs. La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement qui permette d'envisager une disparition de la TTR mutée du sang circulant, avec pour conséquence l'arrêt de la formation de l'amylose. Le tafamidis, un stabilisateur du tétramère de transthyrétine, a donné des résultats encourageants dans les neuropathies débutantes liées à la mutation V30M.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. GRATEAU G. Amyloses. *In* : L Guillevin, O Meyer, J Sibilia. Traité des maladies et syndromes systémiques, 5e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2007 : 1191-1212.
2. GRATEAU G, BENSON MD, DELPECH M. Les amyloses. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000, 580 pages.
3. JACCARD A, MOREAU P, LEBLOND V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med, 2007, *357* : 1083-1093.

Chapitre 56

Mastocytoses

Marie-Olivia Chandesris, Gandhi Damaj,
Olivier Lortholary et Olivier Hermine

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une accumulation et/ou une activation anormales de mastocytes dans différents tissus, principalement la peau, le tissu hématopoïétique (moelle osseuse, foie, rate) et le tube digestif.

Tableau 56-I **Classification des mastocytoses (OMS 2001, 2008 et 2012).**

Catégorie	Critères diagnostiques	Pronostic
Mastocytose cutanée (MC)	Absence d'atteinte systémique documentée	Bon
Mastocytose systémique indolente (MSI)	Pas d'argument en faveur d'une mastocytose systémique *smoldering* ou agressive. Sous-type de loin le plus fréquent chez l'adulte (80 p. 100)	Bon
Mastocytose systémique *smoldering* (latente) (MSS)	Signes B : infiltration médullaire sur la biopsie ostéomédullaire > 30 p. 100, tryptase > 200 ng/ml, dysmyélopoïèse, organomégalie (foie, rate ou ganglions) Pas de signe d'insuffisance d'organe (signes C)	Supposé intermédiaire
Mastocytose systémique avec hémopathie maligne clonale non mastocytaire (AHNMD)	Classiquement, myélodysplasie ou syndrome myéloprolifératif, plus rarement leucémie aiguë myéloblastique	Pronostics indépendants l'un de l'autre

Tableau 56-I (*suite*).

Catégorie	Critères diagnostiques	Pronostic
Mastocytose systémique agressive (MSA)	Existence d'au moins un signe de défaillance d'organe due à l'infiltration mastocytaire (signes C) – insuffisance médullaire *et/ou* – insuffisance hépatique avec ascite *et/ou* – splénomégalie avec hypersplénisme *et/ou* – atteinte du tractus digestif avec malabsorption et amaigrissement significatif	Mauvais
Leucémie à mastocytes	Infiltration par des mastocytes atypiques (multilobulés, multinucléés) > 10 p. 100 dans le sang et/ou > 20 p. 100 sur le myélogramme	Très mauvais
Sarcome mastocytaire	Tumeur maligne exceptionnelle détruisant les tissus mous, faite de mastocytes très atypiques	Très mauvais
Mastocytome extracutané	Tumeur bénigne rare faite de mastocytes matures normaux	Bon
Syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) (monoclonal ou non) [8]	Signes cliniques évocateurs de dégranulation Pas d'amas mastocytaires, cellules $kit^+/CD25^+$ Tryptase normale ou augmentée Mutations de c-kit retrouvées ou non	Bon

Les mastocytoses sont caractérisées par un dérèglement de l'activité du récepteur c-kit présent à la surface des mastocytes, dont le ligand est le *stem cell factor* (SCF). Ce dérèglement provient d'une mutation sur le gène *C-KIT* (le plus souvent D816V), responsable de son activation constitutive et non régulée, avec transmission d'un signal permanent de survie et d'activation. L'origine hématopoïétique des mastocytes conduit à considérer les mastocytoses comme un syndrome myéloprolifératif.

ÉPIDÉMIOLOGIE

C'est une maladie orpheline, dont l'incidence et la prévalence exactes restent à définir. Environ 2 000 cas de mastocytoses ont été recencées en France dans le centre national de référence des mastocytoses (CEREMAST). Elle touche préférentiellement les sujets caucasiens et peut se révéler à tout âge avec un âge moyen au diagnostic de 36 ans. C'est une maladie sporadique (acquise), mais de rares cas familiaux ont été rapportés (environ 5 p. 100).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

On distingue classiquement dans la classification internationale [9] deux grands types de mastocytose : la *forme cutanée* et la *forme systémique*. Il est ainsi encore admis que la *mastocytose cutanée* (MC) est une maladie essentiellement pédiatrique, au cours de laquelle les mastocytes envahiraient uniquement la peau et qui disparaît le plus souvent lors de la puberté [1]. Les *mastocytoses systémiques* (MS) sont, au contraire, une maladie chronique essentiellement de l'adulte, où les mastocytes s'accumulent également dans d'autres organes extracutanés. En fait, il est bien plus important de distinguer les formes dites *indolentes* (MC et MSI), de loin les plus fréquentes (80 p. 100 des patients adultes), responsables de symptômes d'inconfort parfois sévères [5] mais sans engager le pronostic vital, des formes *agressives* (essentiellement MSA) qui peuvent mettre en jeu, parfois rapidement, la vie des patients et justifient un traitement cytoréducteur (Tableau 56-II).

Les signes cliniques des mastocytoses indolentes, les plus fréquentes, sont la conséquence de la dégranulation mastocytaire (secondaire à l'activation mastocytaire) alors que dans les formes agressives le dysfonctionnement d'organes lié à la prolifération et à l'infiltration tumorale est au premier plan. Les manifestations cliniques sont très nombreuses, multisystémiques, parfois atypiques et surtout non spécifiques. Elles peuvent donc faire discuter de nombreux diagnostics différentiels (*voir* Tableau 56-II).

MANIFESTATIONS LIÉES À LA DÉGRANULATION MASTOCYTAIRE [5]

Elles sont souvent variables d'un individu à l'autre et paroxystiques, d'apparition spontanée ou déclenchées par divers stimuli (aliments,

Tableau 56-II **Diagnostics différentiels des mastocytoses systémiques sans atteinte cutanée.**

Pathologies endocriniennes
Tumeurs surrénaliennes (phéochromocytome)
Vipome, gastrinome, tumeur carcinoïde, diabète, hyperthyroïdie
Carcinome médullaire de la thyroïde, déficits en œstrogène ou en testostérone
Pathologies gastro-intestinales
Ulcère peptique, infection à *Helicobacter pylori*, colite ulcéreuse, lithiase vésiculaire, parasitoses digestives, maladie cœliaque, colopathie fonctionnelle
Allergie
Anaphylaxie
Pathologies cardiovasculaires
Cardiopathie, sténose aortique, HTA, vascularites
Pathologies tumorales
Lymphomes non hodgkiniens, macroglobulinémie de Waldenström, myélome multiple, histiocytose, tumeurs osseuses/métastases, syndrome hyperéosinophilique

médicaments, piqûre d'hyménoptère, changement brutal de température, stress physique ou psychique, etc). Leur fréquence et leur intensité ne sont pas corrélées à l'étendue de l'infiltration mastocytaire tissulaire.

Parmi les principaux symptômes d'activation mastocytaire, on retiendra les suivants.

• Le *flush* est un accès subit d'érythème et de chaleur, souvent prurigineux, généralisé ou limité à la partie supérieure du corps, qui dure en moyenne 15 à 30 minutes. Il peut s'accompagner d'autres symptômes de dégranulation, notamment cardiovasculaires (palpitations, hypotension pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique avec risque vital, plus rarement hypertension) et digestifs (diarrhée brutale, douleurs abdominales). Une asthénie post-critique est fréquente.

• Les *réactions anaphylactiques* et l'*œdème de Quincke* peuvent survenir à la suite de différents stimuli (piqûre d'hyménoptère, médicament) ou spontanément sans cause apparente. Un bilan allergologique est indiqué pour éliminer une allergie vraie associée à la mastocytose, mais se révèle le plus souvent négatif affirmant ainsi le lien avec la mastocytose.

• Le *prurit* accompagne souvent les flushs et les poussées congestives cutanées. Il peut aussi être isolé et permanent et survenir en l'absence de toute lésion cutanée.

• Les *manifestations pulmonaires* et *ORL* sont à type de dyspnée, rarement de bronchospasme, de toux, de sensation d'obstruction nasale, d'hypersécrétion de mucus (dont rhinorrhée).

• Les *manifestations digestives* sont très fréquentes (80 p. 100 des cas) et parfois au premier plan. Les patients décrivent des crises douloureuses abdominales spasmodiques, souvent suivies d'épisodes diarrhéiques profus. On peut observer aussi des accès de ballonements, d'épigastralgies, de nausées, de vomissements, d'aérophagie et des intolérances alimentaires multiples justifiant des évictions ciblées et strictes des aliments identifiés comme mal tolérés.

• Les *troubles neuropsychiatriques* semblent fréquents, mais sont encore trop souvent méconnus. Il s'agit principalement de maux de tête, de vertiges, de troubles du sommeil et cognitifs, en particulier des troubles de la mémoire de travail (attention). Du point de vue psychique, les troubles anxieux et dépressifs sont les plus fréquents (60 p. 100 des patients) et ne semblent pas réactionnels et liés à l'activation mastocytaire au niveau cérébral. On observe aussi des comportements agressifs paroxystiques lors des crises de dégranulation avec amnésie post-critique.

• La *pollakiurie* (plus de 6 mictions quotidiennes) témoigne d'une *cystite interstitielle*. C'est un symptôme très évocateur mais peu connu, lié à la libération locale de médiateurs par les mastocytes infiltrant la muqueuse vésicale.

• Les *troubles musculosquelettiques* sont fréquents, mais très atypiques avec principalement des douleurs de tous types (osseuses, articulaires sans arthrite, tendineuses, musculaires) et de rythme anarchique. L'*atteinte osseuse* est aussi fréquente mais n'est pas, dans la majorité des cas, un critère d'agressivité. Il s'agit en premier lieu d'une ostéoporose observée jusque dans 60 p. 100 des cas selon les séries, imposant une densitométrie osseuse (DMO) systématique au diagnostic et au suivi, y compris chez le jeune adulte et dans les formes cutanées, même considérées comme pures. En revanche, elle n'est pas actuellement préconisée chez l'enfant. L'ostéoporose résulterait de l'action de médiateurs mastocytaires activant l'ostéoclastose. On observe aussi des lésions lytiques ou condensantes ou mixtes, le plus souvent asymptomatiques et qui ne sont donc mises en évidence que par des examens d'imagerie : radiographies du squelette axial et des os longs. Les fractures spontanées sont dans la majorité des cas des tassements vertébraux porotiques.

MANIFESTATIONS LIÉES À L'INFILTRATION TUMORALE

Les organes les plus souvent infiltrés sont la peau, la moelle osseuse, le tube digestif, le foie, la rate et l'os. L'infiltration d'organes extracutanés n'est pas en soi un signe d'agressivité. C'est le dysfonction-

nement d'un ou de plusieurs organes infiltrés qui définit le caractère agressif d'une mastocytose.

Manifestations tumorales cutanées

Urticaire pigmentaire

C'est la forme la plus fréquente et la plus reconnaissable. Survenant à tout âge, elle réalise une éruption relativement monomorphe de macules ou de maculopapules, dont la taille, la couleur et le nombre varient d'un malade à l'autre sans valeur pronostique particulière, mais avec parfois un préjudice esthétique lorsqu'elles sont nombreuses, voire confluentes. La réactivité des lésions au frottement constitue le signe de Darier pathognomonique.

Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)

Il s'agit d'une forme clinique de l'adulte bien moins fréquente. Les lésions sont de nature télangiectasique, localisées principalement à la partie supérieure du tronc. Une expertise dematologique et une biopsie sont indispensables pour confirmer leur nature mastocytaire.

Mastocytoses papulonodulaires

Observées essentiellement au cours de la première enfance, elles comprennent trois variétés :

— le mastocytome (le plus fréquent, sous forme d'une lésion cutanée unique) ;

— la mastocytose xanthélasmoïde ;

— la mastocytose multinodulaire globuleuse.

Mastocytose cutanée diffuse

C'est une forme clinique très rare et sévère de l'enfant de moins de 3 ans. Une prise en charge pédiatrique experte est indispensable.

Manifestations tumorales extracutanées

Infiltration médullaire

Elle est détectée dans 90 p. 100 des mastocytoses systémiques. Elle n'induit d'insuffisance médullaire que dans les formes agressives et/ou associées à une hémopathie clonale non mastocytaire (MS-AHNMD), jamais dans les formes indolentes.

Syndrome tumoral clinique

Il est toujours absent dans les formes indolentes de mastocytose.

Au contraire, les mastocytoses systémiques *smoldering* (latentes) ou agressives ou avec AHNMD sont associées à un syndrome tumoral secondaire à l'infiltration par les mastocytes tumoraux et/ou consécutifs à l'hémopathie associée. Il est confirmé par l'examen clinique et l'imagerie. On peut ainsi observer :

— une *hépatomégalie* dans 40 à 70 p. 100 des cas, pouvant se compliquer d'hypertension portale avec ascite importante ;

— une *splénomégalie* dans 40 à 60 p. 100 des cas, pouvant se compliquer d'hypersplénisme ;

— des *adénopathies* dans 10 à 40 p. 100 des cas, le plus souvent multiples, de petite taille et prédominant à l'étage abdominal.

Atteinte digestive

Les symptômes fonctionnels digestifs, très fréquents, résultent le plus souvent de l'effet des médiateurs mastocytaires, ce qui explique leur forte prévalence, même en l'absence d'infiltration mastocytaire anormale sur les biopsies intestinales étagées. Chez ces patients, on peut quand même observer des lésions gastroduodénales non spécifiques (gastrite et ulcère).

Au contraire, dans les formes agressives, l'infiltration mastocytaire de l'intestin est massive et génère une cachexie rapide par malabsorption, une diarrhée et parfois des hémorragies digestives.

Atteinte cardiopulmonaire

L'infiltration mastocytaire pulmonaire est très rare, les manifestations pulmonaires étant plus souvent secondaires aux médiateurs mastocytaires libérés lors de la dégranulation.

Les symptômes fonctionnels cardiaques ne sont pas rares (tachycardie et labilité tensionnelle) et sont liés au relargage des médiateurs. L'atteinte cardiaque, par infiltration, est exceptionnelle.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Pour l'essentiel des formes pédiatriques, les données cliniques suffisent au diagnostic et aucun examen complémentaire n'est indispensable en dehors d'essais cliniques.

Chez l'adulte, des examens complémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic, établir le pronostic et définir la stratégie thérapeutique si un traitement s'avère nécessaire.

HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE DE LA MOELLE OSSEUSE OU D'AUTRES ORGANES

La biopsie cutanée peut facilement confirmer le diagnostic de mastocytose. Elle reste très couramment pratiquée chez l'adulte, même en cas d'atteinte cutanée typique, car elle permet, outre le diagnostic histologique, d'effectuer très facilement les études moléculaires.

Outre la peau, toute infiltration mastocytaire tumorale (excès de mastocytes regroupés en amas sous forme d'infiltrats denses multifocaux), quel que soit le tissu concerné (tube digestif, foie, os, cavum, etc.), suffit à poser le diagnostic de mastocytose et affirme son caractère systémique.

L'immunomarquage par le c-kit (CD117) et/ou la tryptase permettent d'affirmer la nature mastocytaire de l'infiltration. Un immunomarquage aberrant par le CD25 (marqueur lymphoïde absent des mastocytes normaux) confirme la nature tumorale de l'infiltration et celui par le CD30 aurait une valeur pronostique péjorative.

Enfin, dans les formes agressives, une modification du micro-environnement liée à la sécrétion des médiateurs mastocytaires peut être notée (angiogenèse, fibrose réticulinique et ostéosclérose), pouvant rendre son diagnostic difficile et justifiant les techniques d'histochimie.

EXAMENS BIOLOGIQUES

L'élévation du taux de tryptase sérique fait partie des critères diagnostiques mineurs. C'est un bon marqueur tumoral dans les formes agressives alors que, dans les formes indolentes, il n'a pas de valeur pronostique et n'est pas proportionnel au degré d'activation mastocytaire. En outre, il est parfois normal, justifiant de répéter le dosage lors des crises de dégranulation. Enfin, il peut être augmenté dans d'autres circonstances diagnostiques : réactions allergiques et pathologies hématologiques malignes qu'il faudra au prélabale avoir éliminées.

La biologie standard doit inclure une numération-formule sanguine, une albuminémie, un bilan hépatique complet afin d'éliminer, dès le bilan initial, une forme agressive caractérisée par un dysfonctionnement d'organe : cytopénies et/ou hypoalbuminémie par malabsorption, et/ou signes d'insuffisance hépatocellulaire. Une hyperéosinophilie et une monocytose ne sont pas rares, plutôt de nature réactionnelle, mais devant faire éliminer une hémopathie associée (AHNMD de type syndrome hyperéosinophilique ou leucémie myélomonocytaire chronique). Des anomalies de la coagulation mimant parfois une véritable coagulopathie peuvent être observées à l'occasion de crises de dégranulation massive.

CYTOLOGIE ET IMMUNOPHÉNOTYPAGE DE LA MOELLE OSSEUSE

L'aspect cytologique des mastocytes médullaires oriente le diagnostic. Dans les formes indolentes, ils sont souvent allongés, fusiformes avec un noyau ovalaire et un cytoplasme hypogranuleux, mais ils peuvent aussi être assez semblables à des mastocytes normaux. En revanche, dans la plupart des formes agressives, les mastocytes ont souvent un aspect très atypique (noyau bi- ou multilobé, voire aspect blastique dans les formes leucémiques).

Le diagnostic de leucémie à mastocytes, exceptionnelle et de pronostic très rapidement fatal, est posé par le myélogramme sur la présence d'au moins 20 p. 100 de mastocytes et/ou le frottis sanguin en cas de mastocytes circulants. Dans toutes les autres formes de mastocytose, même agressives, le pourcentage de mastocytes au myélogramme reste inférieur à 5 p. 100. Il est important de noter que le pourcentage d'atteinte ne se mesure pas sur la biopsie ostéomédullaire où il peut apparaître beaucoup plus important.

L'étude cytologique doit être complétée par un phénotypage mastocytaire par cytométrie en flux sur moelle totale. Les anticorps utilisés ciblent le CD117, le CD2 et le CD25, ces deux derniers marqueurs étant exprimés de façon aberrante à la surface de la plupart des mastocytes anormaux.

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Elle permet la recherche d'une mutation activatrice de c-kit qui est, dans plus de 80 p. 100 des cas chez l'adulte, une mutation D816V (Asp-816-Val) du domaine phosphotyrosine kinase. Cette recherche doit se faire sur un tissu infiltré par des mastocytes anormaux – peau en zone lésionnelle (à conserver dans du RNAlater®) ou bien, en l'absence d'atteinte cutanée, tout autre organe infiltré (biopsie hépatique ou digestive) – ou sur une aspiration de moelle fraîche. Elle n'a pas de valeur pronostique mais peut avoir un intérêt dans la discussion thérapeutique (*voir* plus loin)

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE GÉNÉRALE

Ell est présentée dans le tableau 56-III.

Tableau 56-III **Protocole initial et de suivi des patients adultes atteints de mastocytose.**

Première visite
– interrogatoire avec évaluation des symptômes, évaluation du handicap fonctionnel ressenti par le patient
– examen clinique avec recherche de lésions cutanées, du signe de Darier, d'un dermographisme, de signes en faveur d'une forme agressive : syndrome tumoral hépatosplénique et ganglionnaire, hypertension portale, dénutrition
– biopsie cutanée (chez l'adulte) en zone pathologique avec biologie moléculaire (*screening* mutationnel de *C-KIT*)
– NFS, frottis sanguin, bilan hépatique, électrophorèse des protéines (albuminémie), hémostase, bilan phosphocalcique, PTH, vitamine D, tryptasémie, IgE totales
– échographie abdominale
– ostéodensitométrie rachidienne et fémorale
– radiographies osseuses en cas de symptomatologie clinique d'appel
– pour les patients avec une *suspicion de mastocytose systémique agressive* au diagnostic ou dans le suivi (altération de l'état général et/ou syndrome tumoral et/ou anomalies biologiques témoins d'un dysfonctionnement d'organe) : myélogramme avec caryotype, études moléculaire et phénotypique des mastocytes médullaires et biopsie ostéomédullaire pour recherche d'AHNMD et d'une fibrose médullaire, tomodensitométrie thoraco-abdominale, radiographie des os longs
– pour les patients avec une *suspicion de mastocytose systémique indolente* : l'étude médullaire n'est pas indispensable mais peut aider au diagnostic en l'absence d'infiltration d'autres organes, notamment la peau. Un myélogramme avec phénotypage des mastocytes médullaires est alors le plus souvent suffisant
– pour les patients avec une *suspicion d'atteinte spécifique d'organe* et pour lesquels un diagnostic différentiel doit être éliminé (maladie inflammatoire de l'intestin) : endoscopie digestive avec biopsies, biopsie hépatique, en précisant bien « recherche de mastocytes pathologiques (CD25/CD2) »
Prise en charge thérapeutique urgente, hospitalière et par une équipe spécialisée (centre de référence ou de compétence) des patients avec une *forme systémique agressive*
Suivi régulier tous les 6 à 12 mois pour les patients avec une *atteinte systémique indolente* : suivi de l'extension cutanée, des symptômes de dégranulation et de la dégradation éventuelle de la qualité de vie pour adapter les propositions thérapeutiques
Selon les résultats : suivi tous les 2 à 3 ans si stabilité, avec ostéodensitométrie (tous les 3 à 5 ans selon les résultats initiaux), biologie standard, tryptasémie

CLASSIFICATION DES MASTOCYTOSES

(*voir* Tableau 56-I) [8, 9]

Le *syndrome d'activation mastocytaire* (SAMA) est de diagnostic difficile car caractérisé par la seule activation anormale des mastocytes sans prolifération tumorale détectable [8]. Parfois, il est dit clonal si une mutation de c-kit est mise en évidence en biologie moléculaire.

PRONOSTIC

Le pronostic des mastocytoses est hétérogène et dépend du type de mastocytose. Chez l'enfant, le pronoctic habituel est à la guerison spontanée à l'adolescence. Un suivi prospectif de la cohorte pédiatrique est en cours. Chez l'adulte, la mastocytose est une maladie chronique sans traitement curatif, mais deux situtations s'opposent. Dans la majorité des cas de mastocytose dite *indolente*, la survie est identique à celle de la population générale. Cependant, les symptômes de dégranulation peuvent générer un inconfort plus ou moins sévère et parfois être responsables d'un véritable handicap fonctionnel avec retentissement socioprofessionnel justifiant une reconnaissance et une prise en charge sociale adaptée [5]. Au contraire, dans les formes *agressives*, les plus rares, le pronostic vital est rapidement engagé avec une survie globale de moins de 5 ans dans les MSA et de moins de 6 mois dans les leucémies à mastocytes. Enfin, on considère que dans la plupart des cas il n'y a pas de transition d'une forme indolente vers une forme agressive.

TRAITEMENTS

Le traitement est fondé sur le traitement de manifestations liées à la dégranulation mastocytaire d'une part (traitement symptomatique) et est à visée antitumorale (traitement cytoréducteur) dans les formes agressives. Les cytoréducteurs sont parfois aussi utilisés dans les formes indolentes insuffisamment contrôlées par les mesures symptomatiques.

MESURES GÉNÉRALES

L'éviction de tous les facteurs déclenchants identifiés par le malade lui-même est la première mesure thérapeutique majeure et ce, même si les réactions d'intolérance observées sont d'intensité minime car l'exposition répétée peut les amplifier. Nous ne préconisons pas de listes d'évictions (d'aliments ou de médicaments), certains patients ne réagissant à rien et d'autres réagissant à des substances non listées. La règle des évictions à la carte pour chaque individu est donc plus adaptée et moins délétère.

En cas d'antécédent de réaction anaphylactique ou de symptômes vasculaires (malaises), il est indispensable que le patient ait toujours à portée de main, même lors de ses déplacements, un kit d'adrénaline (Anapen®) auto-injectable. Il est aussi recommandé de porter une carte mentionnant la pathologie et les coordonnées du médecin référent pour la mastocytose.

L'injection de produits de contraste iodés n'est pas contre-indiquée a priori, mais seulement en cas de réaction antérieure d'intolérance ou d'allergie avérée. En cas de première injection de produit de contraste iodé, de l'adrénaline doit être à disposition et le réanimateur prévenu. Une prémédication associant antihistaminiques et corticoïdes peut être proposée. En cas de bonne tolérance aux produits de contraste iodés, il n'y aura pas de contre-indication ultérieure. L'IRM sera préférée dans la mesure du possible.

L'anesthésie générale à l'occasion d'une chrirugie est une autre situation à risque, mais ne doit en aucune manière être contre-indiquée, tout comme l'anesthésie péridurale. Certaines précautions doivent être de facto respectées et ont fait l'objet d'une mise au point publiée dans le journal de la Société française d'anesthésie et de réanimation [2] qui est à disposition des anesthésistes-réanimateurs et du CEREMAST qui le diffuse en cas de besoin.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il vise à bloquer la dégranulation mastocytaire et/ou à inhiber l'effet des médiateurs et/ou à traiter les complications de la dégranulation.

Antihistaminiques

Antihistaminiques de type 1

Il s'agit du kétotifène (Zaditen®) ou de l'hydroxyzine (Atarax®), ce dernier semblant plus efficace chez l'enfant. Ce sont surtout les anti-H_1

de dernière génération, non sédatifs, qui sont utilisés : cétirizine (Virlix®), lévocétirizine (Xyzall®), loratadine (Clarityne®), desloratadine (Aerius®), ébastine (Kestin®, Kestinlyo®), mizolastine (Mizollen®), fexofénadine (Telfast®) et plus récemment rupatadine (Wystamm®). Ces molécules sont particulièrement utilisées pour soulager le prurit, diminuer les manifestations congestives cutanées, notamment les flushs, mais peuvent aussi être efficaces sur les autres symptômes systémiques de dégranulation. Leur prescrition sur le long cours en continu est justifiée par l'activation autonome permanente des mastocytes et le caractère récidivant des symptômes de dégranulation. Il n'y a pas d'étude montrant que l'un ou l'autre est supérieur.

Antihistaminiques de type 2

La cimétidine (Tagamet®), la ranitidine (Azantac®, Raniplex®), la famotidine (Pepdine®) ou la nizatidine (Nizaxid®) permettent une nette diminution de la diarrhée, des douleurs abdominales et des épigastralgies.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont aussi fréquemment utilisés en association du fait de l'hyperacidité gastrique observée dans la mastocytose.

Cromoglycate disodique (Intercron®, ampoules buvables)

C'est un stabilisateur des membranes du mastocyte. Il peut être très efficace sur les symptômes digestifs à la dose de 3 à 6 amp/j en continu (1 à 2 amp avant les repas). Il n'est plus remboursé par la Sécurité sociale.

Antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast, Singulair®)

Ils sont susceptibles d'améliorer la toux, la pollakiurie, le prurit et les bouffées vasomotrices à la dose de 10 mg/j.

Supplémentation vitaminocalcique et bisphosphonates

Chez tous les patients, il est important d'assurer une ration calcique alimentaire minimale de 1000 mg/j et une dose de 25-OH-D_3 supérieure à 30 mg/l car une carence en vitamine D aggrave l'ostéoclastose observée dans la mastocytose. En cas d'ostéopénie, ces préconisations sont suffisantes. En cas d'ostéoporose sévère confirmée par la DMO (T-score < –3) et/ou fracturaire, les bisphosphonates – risédronate (Actonel®),

pamidronate (Aredia®), clodronate (Clastoban®, Lytos®), alendronate (Fosamax®), etc. – permettent d'augmenter la densité osseuse rachidienne, de prévenir un événement fracturaire futur et parfois de diminuer des douleurs osseuses. Une DMO de suivi est préconisée tous les 3 à 5 ans selon les cas et parfois un suivi rhumatologique spécifique.

Photothérapie

Elle est utilisée en hiver, en cas d'urticaire pigmentaire étendue avec préjudice esthétique et de prurit réfractaire. Elle n'est pas efficace en cas de TMEP. Elle réduit le contraste de couleur entre la peau saine et les lésions et peut diminuer le prurit et la réactivité cutanée. Son efficacité est transitoire (5 à 8 mois). En été, seul le bronzage naturel est préconisé.

Corticothérapie

Elle peut être utilisée par voie locale en topiques cutanés (dermocorticoïdes) ou entérale (budésonide, Entocort®) pour aider à contrôler des symptômes fonctionnels réfractaires au niveau cutané (prurit localisé féroce) ou digestif (diarrhée, crise douloureuse abdominale). Son utilisation doit cependant être courte et ponctuelle car son effet est seulement suspensif.

La corticothérapie par voie générale (1 mg/kg/j en équivalent de prednisone) peut être utilisée à la phase initiale du traitement des formes agressives à visée antitumorale et pour le contrôle des cytopénies. Elle doit toujours être associée à d'autres cytoréducteurs car son effet est partiel et transitoire.

TRAITEMENT DE FOND CYTORÉDUCTEUR

Il vise à réduire l'infiltration mastocytaire. Les chimiothérapies classiques, même à fortes doses sont inefficaces dans les mastocytoses. Elles ne sont utilisées que si indiquées pour traiter spécifiquement une hémopathie associée telle qu'une leucémie aiguë.

Interféron α

Les formes pégylées sont préférées en commençant à la dose de 50 µg/sem et en augmentant progressivement jusqu'à 1,5 µg/sem. L'initiation sous corticoïdes en améliore la tolérance.

Les réponses sont partielles avec des rechutes précoces à l'arrêt. L'amélioration porte surtout sur les symptômes de dégranulation à type de congestion vasculaire. Il n'est donc pas préconisé dans les formes agressives, bien que son utilisation prolongée puisse induire des rémissions complètes. Les effets secondaires psychiatriques en limitent son utilisation du fait de la fréquence des troubles psychiques associées aux mastocytoses.

2-Chloro-déoxyadénosine (2-CdA)

La cladribine (2CdA, Leustatine®, Lytac®) est un analogue nucléosidique utilisé dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes et des histiocytoses langheransiennes. Du fait de l'absence d'AMM dans la mastocytose, sa prescription est restreinte aux centres de référence et de compétence dans le cadre des recommandations transitoires d'utilisation (RTU).

Elle est administrée à la posologie de 0,10 à 0,14 mg/kg/j en intraveineuse (Leustatine®) ou par voie sous-cutanée (Lytac®) pendant 3 à 5 jours, à raison d'un cycle toutes les 6 à 8 semaines. La toxicité hématopoïétique doit être surveillée. Une prophylaxie par Zelitrex® et Bactrim Forte® est obligatoire.

Le 2CdA est intéressant dans les mastocytoses systémiques avec handicap fonctionnel sévère, notamment digestif, et certaines formes agressives, mais les réponses sont partielles et limitées dans le temps [4]. Elle est inefficace dans les AHMND et peut même aggraver les cytopénies

Thalidomide

Du fait de l'absence d'AMM dans la mastocytose, sa prescription est restreinte au centre de référence et aux centres de compétence. Il est utilisé à la dose de 50 à 200 mg/j en cas d'échec des autres traitements de fond, tels que l'interféron et le 2CdA. Il peut améliorer les signes d'activation mastocytaire et induire une reduction partielle du syndrome tumoral, mais la durée de la réponse est limitée et les effets secondaires peuvent être un obstacle à son utilisation.

Inhibiteurs de tyrosine kinase

Imatinib mésylate (Glivec®) [6]

Les mastocytoses qui comportent des mutations de *C-KIT* dans son site catalytique (D816V) lui sont naturellement résistantes du

fait de l'absence de fixation du produit. En revanche, lorsque *C-KIT* est sauvage (*wild-type*) ou muté dans le domaine juxtamembranaire (Val560Gly, Phe522Cys, Asp509Tyr) ou de délétion du codon 419, la sensibilité à l'imatinib est préservée. Des cas de réponse dans certaines formes pédiatriques avec ces mutations ont été rapportés. Enfin, il est efficace en cas d'hyperéosinophilie avec transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR-α, associée à la mastocytose.

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase

Comme pour l'imatinib mésylate, le nilotinib et la masitinib sont inefficaces en cas de mutation D816V, donc dans la majorité des cas. Le dasatinib est efficace in vitro sur les lignées D816V, mais les doses thérapeutiques sont toxiques chez l'homme.

La masitinib (AB1010) est en cours d'évaluation dans un essai thérapeutique de phase 3 pour les formes indolentes avec handicap fonctionnel, du fait des résultats positifs à l'issue de deux essais de phase 2 [7]. Il pourrait agir en bloquant une tyrosine kinase autre que c-kit.

De nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase actifs sur la mutation D816V sont à l'étude. La N-benzoyl-staurosporine (PKC412, midostaurine) inhibe in vitro très efficacement la prolifération de lignées D816V mutées. Un essai de phase 2 testant le PKC412 en monothérapie dans les formes agressives rapporte de très bons résultats [3]. Il est désormais disponible en France en ATU dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique pour les patients atteints de formes agressives. Son indication et sa prescription doivent être validées par le centre de référence.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

C'est une option thérapeutique dans les formes agressives et les mastocytoses avec AHNMD lorsque l'hémopathie associée le justifie. Sa place dans la stratégie thérapeutique reste néanmoins à determiner.

CONCLUSION

Les mastocytoses constituent un ensemble d'affections très hétérogènes aussi bien par leur présentation clinique que par leur pronostic et leur traitement. Le diagnostic reste difficile, mais doit être évoqué devant des signes fonctionnels non spécifiques et hétérogènes,

a fortiori en présence de lésions cutanées suggérant une urticaire pigmentaire. Une augmentation du taux de tryptase sérique ou une ostéoporose inhabituelle (sujet jeune) sont des élements d'orientation diagnostique. Le traitement reste decevant, d'où la nécessité de faire participer tous les patients aux études physiopathologiques et aux essais thérapeutiques afin d'améliorer leur qualité de vie en cas de forme indolente et leur survie en cas de forme agressive.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis : a review of 180 patients. Isr Med Ass J, 2005, *7* : 320-322.
2. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Cazalaà JB et al. Mastocytosis and anaesthesia. Ann Fr Anesth Réanim, 2009, *28* : 61-73.
3. Gotlib J, Kluin-Nelemans H, George T et al. KIT inhibitor midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis : results of a planned interim analysis of the global CPKC412D2201 trial. Blood (ASH Annual Meeting), 2012, *120* : abstract 799.
4. Hermine O, Hirsh I, Damaj G et al. Long term efficacy and safety of cladribine. *In :* Adult systemic mastocytosis : a French multicenter study of 44 patients. Blood (ASH Annual Meeting), 2010, *116* : abstract 1982.
5. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. PLoS One, 2008, *3* : e2266.
6. Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors ; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. Blood, 2002, *99* : 1741-1744.
7. Paul C, Sans B, Suarez F et al. Masitinib for the treatment of systemic and cutaneous mastocytosis with handicap : a phase 2a study. Am J Hematol, 2010, *85* : 921-925.
8. Valent P, Akin C, Arock M et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes : a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol, 2012, *157* : 215-225.
9. Valent P, Horny HP, Escribano L et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis : a consensus proposal. Leuk Res, 2001, *25* : 603-625.

Chapitre 57

Hypocomplémentémies

Luc Mouthon et Véronique Frémeaux-Bacchi

Le système du complément est constitué d'un ensemble de protéines plasmatiques et de récepteurs cellulaires spécifiques qui participent aux mécanismes de défense naturelle de l'hôte contre l'infection. Il joue aussi un rôle prépondérant dans l'élimination des complexes antigène-anticorps et la régulation de la réponse immunitaire.

L'activation du complément a deux conséquences biologiques importantes : d'une part, le clivage des protéines du complément en fragments inactifs et d'autre part, l'apparition de protéines d'activation, comme les fragments de clivage de C3 et le complexe sC5b9.

• La *voie classique* (C1, C2, C4, C3) du complément est activée par l'interaction du composant C1 (formé des sous-unités q, r et s) avec une molécule d'IgM liée à l'antigène ou avec deux molécules d'IgG liées à l'antigène. Plus rarement l'activation peut être déclenchée, en l'absence d'anticorps, par la protéine C réactive (CRP), les lipopolysaccharides ou certaines bactéries Gram négatif. L'activation de C1 est contrôlée par une protéine régulatrice, le C1 inhibiteur (C1 inh), protéine qui dissocie C1 de l'activateur de la voie classique. Son déficit congénital est à l'origine de l'œdème angioneurotique.

• La *voie alterne*, qui utilise le composant C3 et les facteurs B et D, est le premier mécanisme de défense contre les infections. Elle est mise en jeu par des lipopolysaccharides, le zymozan (levures) et les endotoxines bactériennes.

• La troisième voie, la *voie des lectines*, est initiée par la fixation des lectines sériques à des résidus glycosylés de bactéries ou de virus. Le complexe d'attaque membranaire, ou complexe lytique, naît du clivage de C5 par une C3 convertase (alterne ou classique) qui permet la formation d'un complexe moléculaire C5b, 6, 7, 8, 9 (C5b-9) très stable. La polymérisation de C9 s'insère dans les

membranes cellulaires et y crée des pores entraînant la lyse des cellules cibles.

INDICATIONS

L'exploration du complément est effectuée à l'aide de techniques hémolytiques (activité fonctionnelle) et de techniques immunochimiques qui quantifient les protéines. Des techniques différentes permettent d'explorer les protéines de la voie classique et les protéines de la voie alterne. Ainsi la voie classique peut-elle être explorée à l'aide du CH50, du dosage quantitatif et/ou fonctionnel des protéines C2, C4 et C3. La voie alterne est explorée par les dosages de C3 et du facteur B. De ce fait, les dosages de CH50, C3 et C4 permettent d'effectuer une première exploration large mais adaptée du complément.

Les situations cliniques au cours desquelles on est amené à demander un dosage du complément peuvent être schématiquement indiquées comme suit :

— dans certaines infections bactériennes à répétition en particulier chez l'enfant dans le cas de méningites récidivantes à *Neisseiria*, au cours desquelles on recherche un déficit homozygote en composants du complément ;

— dans un éventail large de pathologies au cours desquelles on observe d'une consommation par la voie classique et/ou par la voie alterne (Tableau 57-I) ;

— dans un cas particulier : la recherche d'une consommation par la voie classique lorsque l'on suspecte un lupus érythémateux systémique (LES), comme par exemple dans un contexte de purpura thrombopénique immunologique, d'anémie hémolytique auto-immune, ou de syndrome des antiphospholipides ;

— dans le contexte d'œdèmes et de douleurs abdominales récidivantes à la recherche d'un déficit en C1-inhibiteur dans le contexte d'un œdème angioneurotique (*voir* Tableau 57-I).

Dans tous les cas, quelle que soit l'indication du dosage des protéines du complément, il est très important de fournir au laboratoire des renseignements cliniques concernant, en particulier, la mise en évidence d'une cryoglobulinémie et l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire, d'un contexte auto-immun, notamment d'un LES, d'infections à répétition ou d'une maladie chronique associée. Le dosage du complément ne permet pas en règle de faire un diagnostic étiologique. En revanche, interprété dans le contexte clinique et des autres examens complémentaires, il peut jouer un rôle diagnostique important.

Tableau 57-I **Pathologies au cours desquelles on observe une hypocomplémentémie en rapport avec une consommation.**

Maladies	Voie alterne	Voie classique
Maladies infectieuses		
Sepsis à bacille à Gram négatif	+++	+
Dengue		+++
Hépatite B		+
Cryptococcose disséminée	++	
Accès palustre		++
Trypanosomiase	++	++
Maladies rhumatologiques		
Lupus érythémateux systémique		+++
Polyarthrite rhumatoïde		++
Maladie sérique		++
Vascularite		+
Maladies hématologiques		
AHLAI		++
Réaction transfusionnelle		++
Neutropénie associée à la dialyse	++	
HPN	++	
Maladies néphrologiques		
GNMP (C3 Nef)	+++	
GN post-streptococcique	++	
SHU	++	
Autres pathologies		
Œdème angioneurotique		++++
Syndrome de McDuffy (vascularite hypocomplémentémique)		+++

AHLAI : anémie hémolytique auto-immune ; C3 nef : *C3 nephritic factor* ; GN : glomérulonéphrite ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; SHU : syndrome hémolytique et urémique.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

(Tableau 57-II)

CH50 augmenté, C3 et C4 augmentés

Au cours d'un grand nombre de maladies inflammatoires ou infectieuses on observe une augmentation de la concentration plasmatique des protéines du complément et de leur activité fonctionnelle.

Tableau 57-II **Interprétation des résultats.**

CH50 (p. 100)	C3 (p. 100)	C4 (p. 100)	Interprétation	Examens à pratiquer
Normal	Normal	Normal	Normal	Aucun
Augmenté	Augmenté	Augmenté	Syndrome inflammatoire	Aucun
Abaissé	Abaissé	Abaissé	Consommation par la voie classique	Aucun
Abaissé	Abaissé	Normal	Consommation voie alterne	Facteur B, C3 nef, protéines régulatrices
Abaissé	Abaissé	Abaissé	Consommation voie classique ± recrutement de la voie alterne	Dosage du composant B (recrutement voie alterne)
Normal	Normal	Abaissé	Diminution en C4 isolée	Phénotypage C4, cryoglobulinémie, C1 inhibiteur
Abaissé	Normal	Normal	Déficit hétérozygote en C2	PCR à la recherche d'une mutation sur le gène de C2
Indosable	Normal	Normal	Déficit homozygote en une protéine du complément	Dosages hémolytiques

CH50 abaissé, C4 bas, C3 bas : hypocomplémentémie en rapport avec une consommation par la voie classique

Une activation de la voie classique entraîne une hypocomplémentémie avec diminution du CH50 et du C4, plus rarement une diminution de la protéine C3. Cette dernière s'accompagne d'une diminution de l'activité fonctionnelle de la protéine C2. De nombreuses maladies systémiques peuvent s'accompagner d'une diminution du taux des composants de la voie classique. Il s'agit du LES, de la maladie sérique aiguë, de nombreuses maladies dites à complexes immuns circulants et des cryoglobulinémies.

L'hypocomplémentémie n'est pas un critère diagnostique de LES. De plus, au cours du LES, une hypocomplémentémie peut être, soit acquise soit héréditaire. Exceptionnellement, une consommation par la voie classique peut se voir dans la maladie des embolies de cholestérol, au cours de septicémies.

CH50 normal, C4 bas, C3 normal : absence de consommation par la voie classique et C4 bas

Déficit en C4

Il existe deux gènes *C4*, le gène *C4A* et le gène *C4B*, les deux isotypes C4A et C4B ayant un polymorphisme très important. Les allèles nuls de C4 non fonctionnels sont appelés soit C4AQ0, soit C4BQ0. Au cours du diabète de type 1, du syndrome de Gougerot-Sjögren, des hépatites auto-immunes et du LES, on observe une fréquence accrue de déficits génétiques partiels en C4 (déficit homozygote en composants C4A ou C4B). Cependant, si 20 p. 100 des cas de LES ont un déficit homozygote en C4A ou C4B, 12 p. 100 des individus sains sont également porteurs d'un déficit complet en C4A ou en C4B. Soixante pour cent seulement des sujets sains présentent quatre allèles de C4 fonctionnels et 40 p. 100 des individus sains présentent donc un déficit partiel sur le gène *C4A* et/ou *C4B* du *C4*.

Cryoglobulinémies

En présence d'une cryoglobulinémie, la protéine C4 est abaissée sans qu'il n'y ait clivage de la protéine. Cette hypocomplémentémie C4 peut donc survenir en l'absence d'activation de la voie classique. L'hypocomplémentémie C4 est un critère d'activité de la cryoglobulinémie.

Déficit en C1 inhibiteur

L'œdème angioneurotique, transmis sur le mode autosomique dominant, s'accompagne d'une diminution soit pondérale (85 p. 100 des cas), soit fonctionnelle (15 p. 100 des cas) de l'inhibiteur de C1. Ce déficit toucherait un sujet sur 150 000. Il se caractérise par la survenue d'œdèmes récidivants, de crises douloureuses abdominales et parfois d'œdème laryngé. Il existe un déficit acquis en C1 inh au cours duquel on observe les mêmes symptômes qu'au cours de l'œdème angioneurotique, en l'absence cependant d'antécédents familiaux identiques. Le déficit en C1 inh est lié à l'existence chez le malade d'auto-anticorps anti-C1 inh.

CH50 bas, C4 normal, C3 bas : absence de consommation par la voie classique, consommation par la voie alterne

Une diminution du taux de C3 et de facteur B sans abaissement de C2 et C4 se rencontre au cours des activations de la voie alterne, en particulier dans les glomérulonéphrites membranoprolifératives et les septicémies à germes à Gram négatif. Dans les glomérulonéphrites membranoprolifératives, la baisse du C3 est due à l'existence d'auto-anticorps d'isotype IgG qui stabilisent la C3 convertase alterne. Les déficits héréditaires en protéines régulatrices de la voie alterne comme le facteur H ou le facteur I sont associés à une consommation majeure de C3 et s'accompagnent d'infections récidivantes et de glomérulonéphrite.

CH50 indosable, C4 et C3 normaux : déficits complets en un composant

Les déficits homozygotes en C1q et en C2 (le plus fréquent, un sujet sur 100 000) sont souvent associés au LES et à des infections bactériennes à répétition. Le diagnostic de déficit génétique en C2 peut être effectué par PCR. Chez les individus porteurs d'un déficit complet en protéines de la voie finale commune et en properdine surviennent des infections bactériennes à répétition, en particulier des infections à *Neisseiria*. Au cours du déficit en properdine, les dosages des CH50, C3 et C4 sont normaux. Ces déficits sont confirmés par des tests fonctionnels ou quantitatifs spécifiques.

Recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne

Dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne les dosages de CH50, C3 et C4 sont normaux. Il existe une augmentation de la susceptibilité

des hématies à la lyse par le complément. C'est l'étude des molécules DAF (*decay accelerating factor*, CD55) et CD59 à la surface des globules rouges ou des polynucléaires neutrophiles qui permet de faire le diagnostic.

PRÉLÈVEMENT ET TECHNIQUE

L'exploration du système du complément est effectuée à partir de plasma-EDTA. Certains composants du complément sont très labiles : les prélèvements doivent être conservés au froid, les plasmas doivent être conservés à –80 °C en petites fractions.

Les dosages fonctionnels mesurent l'activité hémolytique de la voie classique ou CH50 (quantité de plasma capable d'entraîner une lyse de 50 p. 100 d'un nombre donné de globules rouges de mouton sensibilisés de façon optimale par des hétéro-anticorps spécifiques). Les dosages quantitatifs de C1-inhibiteur, C3, C4 et du facteur B sont effectués par une technique néphélémétrique. Des dosages hémolytiques de C2 ou de C4 peuvent être utiles pour faire la part entre un déficit et une consommation.

Les valeurs normales sont établies à partir d'un pool de plasmas humains normaux ou d'un plasma de référence en fonction du laboratoire.

FAUX POSITIFS

Une diminution du CH50 associée à des concentrations normales de C3 et de C4 ne signe pas un déficit en protéines du complément. L'activation peut avoir été initiée in vitro (un prélèvement laissée à température ambiante).

Dans un contexte de consommation par la voie classique, un déficit en C2 ou en C4 peut passer inaperçu. Ce cas de figure se pose régulièrement au cours du LES.

Une insuffisance hépatocellulaire peut être à l'origine d'une diminution du CH50, du C3 et du C4 mimant une consommation par la voie classique.

FAUX NÉGATIFS

Un complément normal (C3, C4 et CH50) peut être le reflet d'une consommation dans le contexte d'un syndrome inflammatoire.

Enfin, dans certaines situations cliniques, comme dans le contexte d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, l'exploration biologique du complément est le plus souvent normale. Cependant, cela ne doit pas dispenser de rechercher un déficit en protéines régulatrices de la voie alterne du complément, éventuellement par des techniques de biologie moléculaire (facteur I, facteur H, MCP1).

POUR EN SAVOIR PLUS

1. JARVA H, MERI S. Paroxismal nocturnal haemoglobinuria : the disease and a hypothesis for a new treatment. Scand J Immunol, 1999, *49* : 119-125.
2. SCHNEIDER PM, WURZNER R. Complement genetics : biological implications of polymorphism and deficiencies. Immunol today, 1999, *20* : 2-5.
3. WEISS L, FRÉMEAUX-BACCHI V, KAZATCHKINE MD. Le système du complément. *In* : P. Godeau, JC Piette, S. Herson. Traité de médecine interne, 4e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996 : 114-118.

Chapitre 58

Déficits immunitaires primitifs de l'adulte

Guillaume Bussone et Luc Mouthon

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont définis par une défaillance du système immunitaire qu'aucune cause infectieuse, néoplasique ou iatrogène ne peut expliquer. La description et la classification de ces DIP sont régulièrement actualisées [2, 5]. Chez l'adulte, le diagnostic de DIP ne doit être évoqué que lorsque les diagnostics plus fréquents, correspondant aux déficits immunitaires secondaires, ont été écartés. Diverses situations cliniques peuvent être révélatrices d'un déficit immunitaire primitif chez un adulte (Tableau 58-I). Par ailleurs, devant la survenue d'infections sévères et/ou récidivantes, la recherche d'un DIP sera orientée par le type d'agent infectieux en cause (Tableau 58-II). Un déficit immunitaire primitif peut cependant être parfois totalement asymptomatique.

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIES

Une hypogammaglobulinémie peut être aisément dépistée sur une électrophorèse des protéines sériques. Il faudra avant tout évoquer les causes acquises, secondaires à un défaut de production d'anticorps (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple), iatrogènes médicamenteuses (corticoïdes, immunosuppresseurs, D-pénicillamine, phénytoïne, sels d'or, échanges plasmatiques, rituximab [anticorps monoclonal anti-CD20]) ou dans les suites d'une radiothérapie. Une hypogammaglobulinémie peut également être secondaire à une perte d'immunoglobulines (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative), à un hypercatabolisme (grands

Tableau 58-I **Situations suggérant l'existence d'un déficit immunitaire.**

Caractéristiques des infections
- à répétition ou chroniques
- communautaires sévères
- méningites récidivantes à *Neisseria meningitidis*
- à germes opportunistes
- complication inhabituelle
- vaccins vivants atténués (bacille de Calmette et Guérin…)

Événements de nature non infectieuse
- perte précoce de la dentition
- cicatrisation difficile
- dilatation des bronches de cause inexpliquée
- diarrhée chronique ou malabsorption
- manifestations auto-immunes, en particulier s'il en existe plusieurs (hypothyroïdie, alopécie, vitiligo)
- cytopénie périphérique : anémie hémolytique, neutropénie, thrombopénie
- granulomatose systémique
- syndrome d'activation lymphohistiocytaire
- lymphome, tumeur solide
- antécédents familiaux suggérant l'existence d'un déficit immunitaire

Tableau 58-II **Mutations génétiques et susceptibilité à des agents pathogènes.**

Mutations	Agents pathogènes
CD40L, CD40	*Pneumocystis jiroveci* *Toxoplasma gondii* *Cryptosporidium*
IL-12p40, IL-12Rβ, IFN-γ-R, STAT1	Mycobactéries
SAP, XIAP	Virus d'Epstein-Barr
Complément C5-C9, properdine	*Neisseria meningitidis*

CD40L : ligand de CD40 ; IFN-γ-R : récepteur de l'interféron γ ; IL-12p40 : sous-unité p40 de l'interleukine 12 ; IL-12Rβ : chaîne β du récepteur de l'IL-12 ; SAP : *signaling lymphocytic activation molecule* (SLAM)-*associated protein* ; STAT1 : *signal transducer and activator of transcription 1* ; XIAP : *X-linked inhibitor of apoptosis*.

brûlés, myotonie de Steinert) ou associée à un thymome. Enfin, les cryoglobulinémies peuvent être responsables de fausses hypogammaglobulinémies. Ce n'est que lorsque ces différents diagnostics ont été éliminés que peuvent être évoquées les hypogammaglobulinémies constitutionnelles qui constituent un groupe hétérogène de maladies.

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) débute le plus souvent entre les deuxième et troisième décennies. Il se manifeste par

des infections récidivantes à bactéries extracellulaires de localisations ORL, bronchopulmonaires, digestives, mais aussi à *Giardia lamblia*, et des infections virales à virus varicelle-zona. Une granulomatose, des manifestations auto-immunes (surtout des cytopénies), une hyperplasie folliculaire lymphoïde, un lymphome non hodgkinien et des tumeurs solides peuvent survenir [3]. En revanche, il n'est pas observé d'infections opportunistes au cours du DICV. Plusieurs mutations ont été identifiées à l'origine d'un DICV :

— mutations des gènes codant ICOS (*inducible costimulator*) ;

— TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*) ;

— BAFF-R (*B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family receptor*), CD19, CD20 et autres (CD81, LRBA).

Le *syndrome de Good* correspond à un thymome bénin avec un déficit immunitaire sévère, qui associe une lymphopénie B profonde, une hypogammaglobulinémie, une lymphopénie T $CD4^+$ relative, un déficit de l'immunité cellulaire, une neutropénie et une érythroblastopénie. Son diagnostic est fait en général dans la 4e ou la 5e décennie.

L'*agammaglobulinémie liée à l'X* (ou agammaglobulinémie de Bruton) concerne exclusivement des patients de sexe masculin et se caractérise par la survenue d'infections à pyogènes dès le deuxième semestre de vie. Rarement, le diagnostic de maladie de Bruton peut être posé chez un homme jeune. Des infections virales, en particulier à entérovirus, sont fréquentes, qui peuvent se compliquer de méningo-encéphalite. Les patients ne développent pas de pathologie auto-immune, de lymphome ou de tumeur solide. À l'électrophorèse des protéines, une hypogammaglobulinémie profonde est mise en évidence et les lymphocytes B ($CD19^+$) sont absents sur le phénotypage lymphocytaire. Le gène muté est le gène de la Bruton tyrosine kinase (BTK) codant une tyrosine kinase indispensable à la différenciation des lymphocytes B à partir du stade pré-B.

Le *syndrome hyper-IgM* se manifeste par des infections à pyogènes survenant dans la première année de vie et par des infections opportunistes. Rarement, le diagnostic de syndrome hyper-IgM peut être posé chez un adulte jeune. Dans le sérum, le taux d'IgM est augmenté alors que les IgA et les IgG ne sont pas dosables. Le taux de lymphocytes B circulant est normal. En plus de l'hypogammaglobulinémie exposant à la survenue d'infections à pyogènes, les patients atteints de syndrome hyper-IgM présentent un déficit immunitaire T et peuvent développer des infections opportunistes. Il existe plusieurs sous-types de syndromes hyper-IgM fondés sur les différentes mutations décrites : mutations des gènes codant le ligand de CD40, CD40, AID (*activation induced cytidine deaminase*) ou UNG (*uracil DNA glycosylase*).

Le *déficit complet en IgA* est le déficit immunitaire primitif le plus fréquent chez l'homme (fréquence de 1 pour 700). Il n'entraîne, en

général, pas d'hypogammaglobulinémie et est le plus souvent asymptomatique mais parfois compliqué d'infections sinopulmonaires, en particulier lorsqu'il est associé à un déficit en IgG_2. Les affections intestinales (infection à *Giardia lamblia* et maladie cœliaque), les manifestations atopiques et un certain nombre de manifestations auto-immunes, telles que les cytopénies auto-immunes, le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde sont plus fréquentes chez les patients ayant un déficit complet en IgA.

Les *déficits en sous-classes d'IgG*, en particulier IgG_1 et IgG_2, doivent être recherchés en cas de survenue d'infections des voies aériennes supérieures (sinusites chroniques, dilatation des bronches) chez un malade ayant un taux normal de gammaglobulines à l'électrophorèse des protéines sériques.

Le *syndrome lymphoprolifératif lié à l'X* (ou syndrome de Purtillo) se caractérise par une susceptibilité particulière de jeunes garçons au virus d'Epstein-Barr (EBV) avec, lors d'une primo infection, le développement d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) sévère, puis, secondairement, d'une hypogammaglobulinémie et d'infections à répétition, parfois de lymphomes B induits par l'EBV. Les anomalies génétiques connues à l'origine de cette pathologie sont les mutations du gène *SH2D1A* qui code une protéine adaptatrice SAP intervenant dans l'activation lymphocytaire T et les mutations du gène codant XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis*).

Une *hypogammaglobulinémie constitutionnelle* peut également être rencontrée au cours des déficits immunitaires combinés B et T, du syndrome de Wiskott-Aldrich et de l'ataxie-télangiectasie.

LYMPHOPÉNIES

En pratique clinique, les lymphopénies sont le plus souvent secondaires. Parfois, elles peuvent être en rapport avec une insuffisance de production d'origine constitutionnelle et se révéler de manière exceptionnelle à l'âge adulte dans les pathologies suivantes :

— agammaglobulinémie liée à l'X ;
— déficits immunitaires combinés sévères ;
— déficits en purine nucléoside phosphorylase ;
— déficits en adénosine désaminase ;
— déficit en TAP ;
— ataxie-télangiectasie ;
— syndrome de Good ;
— syndrome de Di George ;
— déficit en complexe majeur d'histocompatibilité de classe II.

La lymphopénie CD4 idiopathique se caractérise par un nombre de lymphocytes T $CD4^+$ inférieur à 300/mm^3 ou à 20 p. 100 du total des lymphocytes T à plus d'une occasion, en l'absence d'infection pour le VIH-1 ou 2, le HTLV-1 ou 2, et en l'absence de déficit immunitaire défini ou de traitement pouvant être à l'origine d'une baisse des lymphocytes T $CD4^+$.

HYPOCOMPLÉMENTÉMIES

Les déficits complets en composants de la voie classique du complément sont rares et entraînent des tableaux de lupus érythémateux systémique surtout à début pédiatrique (déficit en C1q, C1r, C1s), mais aussi des glomérulopathies à dépôts (déficits en C4, C2). Les déficits en C2, C3 et C4 s'accompagnent par ailleurs d'une susceptibilité accrue aux infections par des bactéries encapsulées. Les déficits en C1 inhibiteur estérase entraînent des œdèmes angioneurotiques. Les déficits dans des composants de la voie alterne du complément peuvent être responsables d'infections bactériennes récidivantes (déficits en C3, facteur I, facteur H) ou d'un syndrome hémolytique et urémique (déficit en facteur H, facteur I, MCP1). Enfin, un déficit en properdine (voie alterne) ou en composant du complexe terminal (C5, C6, C7 ou C8) peuvent favoriser des méningites récidivantes à *Neisseria*.

Une association génétique a été rapportée entre un polymorphisme du gène du facteur H et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Par ailleurs, les patients porteurs d'un polymorphisme rare au niveau de gènes codant des protéines de la voie des lectines, les *mannose binding proteins* (MBP), ont une susceptibilité accrue à la survenue d'infections sévères et/ou récurrentes.

ANOMALIES FONCTIONNELLES DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Les granulomatoses septiques chroniques (GSC) secondaires à des mutations de la NADPH oxydase sont responsables d'anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ainsi, au cours de la GSC, les polynucléaires neutrophiles sont normaux en nombre, mais

il existe une anomalie de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires. Dans 80 p. 100 des cas, la pathologie est liée à l'X. Les GSC se compliquent d'infections, principalement cutanées et respiratoires. Des manifestations auto-immunes et des sténoses viscérales peuvent également survenir.

SUSCEPTIBILITÉ MENDÉLIENNE AUX INFECTIONS MYCOBACTÉRIENNES

Les patients présentant un défaut génétique dans l'axe IL-12/IFN-γ développent des infections à mycobactéries (BCG, mycobactéries atypiques, *Mycobacterium tuberculosis*) mais aussi à salmonelles mineures [4]. Les mécanismes cellulaires permettant le contrôle des infections à mycobactéries reposent essentiellement sur la sécrétion d'IFN-γ par les lymphocytes T et NK et d'IL-12 par les macrophages. Un défaut de la voie de l'IFN-γ et des fonctions monocytaires peut conduire à un mauvais contrôle des infections à mycobactéries (déficits complets ou partiels en récepteurs IFN-γ-RI ou IFN-γ-RII, déficit en STAT-1, déficits en IL-12p40 ou en son récepteur IL-12Rβ_1).

SYNDROMES D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE

Les syndromes d'activation lymphohistiocytaire (SALH) sont, dans la plus grande majorité des cas, secondaires à des infections, à des pathologies tumorales, à des maladies auto-immunes ou inflammatoires ou à des médicaments. Ces causes sont le plus souvent intriquées. Les SALH survenant à l'âge adulte sont exceptionnellement primitifs. Parmi les causes, on trouve la lymphohistiocytose familiale (mutation du gène de la perforine), les maladies lymphoprolifératives liées à l'X, la maladie de Chediak-Higashi (gène *LYST*) et le syndrome de Griscelli. Ces gènes sont impliqués dans les processus cellulaires, permettant la maturation des granules et la libération de la perforine. Ces formes primitives s'accompagnent donc d'un déficit de la cytotoxicité, conduisant à une expansion non contrôlée des lymphocytes T $CD8^+$.

MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES

Des manifestations auto-immunes peuvent se voir au cours des déficits immunitaires primitifs [1] :

— neutropénie et cholangite dans un déficit en ligand de CD40 (syndrome hyper-IgM) ;

— neutropénies et érythroblastopénies au cours d'un thymome, thrombopénie dans le syndrome de Wiskott Aldrich ;

— arthrites et pseudo-dermatomyosites liées aux entérovirus dans l'agammaglobulinémie liée à l'X.

LYMPHOPROLIFÉRATIONS

Les syndromes lymphoprolifératifs auto-immuns (ALPS) se caractérisent par la présence d'une organomégalie (adénopathie, splénomégalie), d'une hyperlymphocytose périphérique et tissulaire (présence de lymphocytes T double négatifs $CD4^-/CD8^-$, hyperlymphocytose T $CD4^+$ et $CD8^+$ et B), d'une lymphoprolifération, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, de cytopénies auto-immunes et d'auto-anticorps.

CONCLUSION

Les déficits immunitaires primitifs constituent un groupe hétérogène de maladies correspondant à des situations cliniques diverses, quelquefois inattendues. Certains ne se manifestent qu'à l'âge adulte, tandis que d'autres sont des maladies quasi exclusivement pédiatriques et ne sont qu'exceptionnellement révélées à l'âge adulte.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bussone G, Mouthon L. Auto-immune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev, 2009, *8* : 332-336.
2. Bussone G, Mouthon L. Déficits immunitaires primitifs de révélation tardive. Presse Méd, 2010, *39* : 196-207.
3. Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders : division into distinct clinical phenotypes. Blood, 2008, *112* : 277-286.

4. Fieschi C. Susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes : défauts de l'axe IL-12/IFN-γ. Presse Méd, 2006, *35* : 879-886.
5. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases : an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. J Allergy Clin Immunol, 2007, *120* : 776-794.

Chapitre 59

Sarcoïdose

Dominique Valeyre, Hilario Nunes,
Paul Soler et Michel Brauner

La sarcoïdose est une affection multisystémique de cause inconnue, touchant avec prédilection le poumon et le système lymphatique. Elle est caractérisée par la formation de granulomes immunitaires des organes atteints.

La sarcoïdose pourrait constituer une réponse immunitaire exagérée à l'exposition à certains antigènes de nature non encore déterminées chez des individus génétiquement prédisposés.

L'incidence et l'expression clinique (phénotype) de la sarcoïdose dépendent du contexte épidémiologique et de certains polymorphismes génétiques. La sarcoïdose se déclare le plus souvent entre 25 et 40 ans.

Les phénotypes de la sarcoïdose sont divers. Une atteinte radiographique intrathoracique est observée dans 90 p. 100 des cas. Elle s'associe dans 50 p. 100 des cas à des localisations extrapulmonaires dont les plus fréquentes sont ganglionnaires superficielles, cutanées et ophtalmologiques (chacune dans 15 à 25 p. 100 des cas). L'évolution est spontanément favorable, sans conséquence clinique, en 12 à 36 mois dans plus de la moitié des cas. Elle peut être sévère en cas d'atteinte de certains organes (cœur, système nerveux central, œil, rein ou larynx), d'atteinte pulmonaire granulomateuse particulièrement intense et surtout d'évolution vers une fibrose pulmonaire. Récemment, la fréquence de certaines manifestations persistantes d'inconfort sont à l'origine d'une perte significative de qualité de vie : fatigue, diminution des fonctions cognitives, fatigue musculaire, dépression. Ces manifestations s'intègrent généralement dans des phénotypes avec évolution prolongée. Les lésions granulomateuses entraînent des anomalies du métabolisme de la vitamine D_3 et peuvent engendrer des troubles du métabolisme calcique. La mortalité est de 0,5 à 5 p. 100 et la cause principale en est la fibrose pulmonaire. Une morbidité importante est observée dans 10 à 20 p. 100 des cas.

L'absence de test diagnostique unique et la diversité d'expression de la maladie nécessitent la prise en compte de plusieurs facteurs dans le diagnostic dont la présentation radioclinique, la confirmation histopathologique et l'exclusion des diagnostics alternatifs.

La principale difficulté est l'évaluation du pronostic et la mise en œuvre de la meilleure option thérapeutique. La corticothérapie générale demeure le traitement de référence des formes mal tolérées et/ou de pronostic réservé. Ce traitement est très efficace sur les lésions granulomateuses et leurs conséquences cliniques, mais leur effet est purement suspensif. Il n'est pas efficace sur les lésions de fibrose installées. Les traitements alternatifs ou d'épargne en corticoïdes – principalement les antipaludéens de synthèse et les immunosuppresseurs – sont intéressants dans les formes difficiles. Le contrôle de la sécrétion de TNF-α est une pierre angulaire du traitement de la sarcoïdose. Les travaux sur la sarcoïdose s'orientent vers la recherche de sa cause, de polymorphismes génétiques prédisposant et de nouvelles thérapeutiques plus ciblées avec un rapport bénéfice/risque optimal.

PATHOGÉNIE

La sarcoïdose est une maladie dont l'expression clinique, histopathologique et biologique est très proche d'une autre maladie humaine, la bérylliose pulmonaire chronique, dont la cause, l'inhalation de béryllium, et l'existence de facteurs génétiques prédisposants favorisant la présentation antigénique du béryllium ont été démontrées.

Le granulome sarcoïdien est un granulome immunitaire traduisant une réaction à médiation cellulaire à un agent antigénique. Les granulomes sont des structures complexes composées de follicules centraux faits de cellules épithélioïdes et de lymphocytes T, principalement $CD4^+$, entourées de fibroblastes, de lymphocytes T $CD8^+$ et de lymphocytes B. Les granulomes immunitaires sont déclenchés expérimentalement par des agents infectieux, inorganiques ou organiques, dont la particularité est d'être peu dégradables et immunogènes. La première cellule impliquée est le monocyte/macrophage et, l'agent incriminé ne pouvant être totalement et rapidement éliminé, on observe une concentration de ces cellules et leur transformation en cellules épithélioïdes (forme activée des macrophages), puis l'afflux de lymphocytes T. Les antigènes responsables de l'afflux des macrophages vont être internalisés par ceux-ci, réduits en peptides et présentés aux lymphocytes T après leur association à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Les interactions entre ces deux types cellulaires jouent un rôle majeur dans

l'apparition du granulome par la sécrétion de très nombreuses cytokines et autres médiateurs essentiels à la formation et au maintien du processus granulomateux. Le profil des cytokines impliquées au sein des lésions granulomateuses florides est de phénotype T_H1. Les lymphocytes T expriment une production accrue d'IL-2 et d'IFN-γ, l'IL-2 ayant un rôle de facteur de croissance sur les lymphocytes T alors que l'IFN-γ stimule les fonctions de cellules accessoires et cytotoxiques des macrophages, augmente la fonction cytotoxique des lymphocytes T et régule la sécrétion d'autres cytokines. L'IFN-γ et le TNF-α sont nécessaires à la formation des granulomes. L'IL-12 et l'IL-18 jouent un rôle déterminant dans l'orientation de la réponse T_H1. Certaines chimiokines sont également étroitement impliquées dans la formation des granulomes en favorisant la migration et l'accumulation des cellules des granulomes. Les granulomes sont des structures dynamiques dont la persistance varie entre plusieurs mois et plusieurs années. Une régression rapide permet une résolution sans séquelles, et leur persistance favorise le développement de lésions de fibrose, d'abord en périphérie, avec une progression centripète dans le granulome.

Les cellules épithélioïdes des granulomes peuvent entraîner une production locale de calcitriol à l'origine de troubles du métabolisme calcique en raison de la surexpression du gène contrôlant la synthèse de la 1α-hydroxylase et d'une répression du gène codant la 24-hydroxylase de la vitamine D_3. Cette production de calcitriol est à l'origine d'une hypercalciurie dans 40 p. 100 des cas et d'une hypercalcémie dans 5 p. 100 des cas, par le biais d'une hyperabsorption digestive de calcium et, dans certains cas, d'une résorption osseuse accrue.

La nature des antigènes en cause a fait l'objet de nombreuses recherches infructueuses à ce jour. Il n'a jamais pu être prouvé formellement que des mycobactéries, tuberculeuses ou non, pouvaient jouer un rôle. Le rôle des bactéries propioniques a été évoqué par certaines études, mais doit être confirmé. L'étude du répertoire des lymphocytes T suggère une réponse en partie de type mono ou oligoclonale, mais n'a pas permis d'identifier un antigène particulier.

De façon intéressante, il a été montré que certains polymorphismes de gènes pouvaient influencer l'incidence et le phénotype de la sarcoïdose. C'est le cas de différents antigènes du CMH de classes I et II et d'autres antigènes.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la sarcoïdose est de 15 à 25 pour 100 000. Soixante-dix pour cent des cas se voient entre 25 et 40 ans et près de 30 p. 100

après 50 ans. La maladie est très rare chez l'enfant. Elle est légèrement plus fréquente chez les femmes en raison d'un pic d'incidence autour de la ménopause. L'incidence et la dissémination viscérale de la sarcoïdose sont plus élevées chez les noirs que les blancs. L'atteinte du cœur et des yeux semble particulièrement fréquente chez les Japonais. La notion d'un cas index augmente le risque chez les autres membres de la famille avec un risque maximal chez les frères et sœurs (odds-ratio # 6). Ce risque est multiplié par 80 chez les jumeaux homozygotes de cas index. On a rapporté, à titre exceptionnel, des cas de micro-épidémies et de transmission lors de transplantations d'organes.

EXPRESSION CLINIQUE

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

La sarcoïdose est découverte dans cinq circonstances :

— symptômes respiratoires persistants : toux sèche, dyspnée ;

— localisations extrathoraciques : adénopathies périphériques, atteinte ophtalmologique, signes cutanés etc ;

— érythème noueux ou son équivalent, l'arthrite bilatérale de chevilles, qui réalise, en association à des adénopathies hilaires bilatérales intrathoraciques, le syndrome de Löfgren.

— signes généraux : fatigue profonde, fièvre, amaigrissement ;

— découverte fortuite d'une anomalie sur une radiographie thoracique.

MANIFESTATIONS INTRATHORACIQUES

L'examen clinique respiratoire est le plus souvent négatif : les crépitants sont rares et l'hippocratisme digital est exceptionnel.

La *radiographie thoracique* est un examen capital pour l'orientation diagnostique, l'évaluation du pronostic et le suivi. Les anomalies sont principalement ganglionnaires et pulmonaires. Les adénopathies sont hilaires bilatérales, volumineuses, symétriques et non compressives, et elles sont satellites des voies aériennes. L'atteinte pulmonaire est typiquement micronodulaire ou réticulomicronodulaire diffuse avec une prédominance dans les deux tiers supérieurs des deux champs. Des opacités linéaires denses avec rétraction pulmonaire et distorsion trachéobronchique reflètent une fibrose pulmonaire. On a défini quatre stades radiographiques de pronostics très différents :

— stade I : adénopathies isolées ;

— stade II : association adénopathies et infiltration pulmonaire ;
— stade III : atteinte pulmonaire isolée sans fibrose ;
— stade IV : fibrose pulmonaire.

Cependant, la reproductibilité interobservateur dans la détermination d'un stade radiographique n'est pas excellente, en particulier pour le stade IV.

L'*exploration fonctionnelle respiratoire* montre typiquement un syndrome restrictif et une baisse de TL_{CO} avec des gaz du sang artériels au repos normaux. Les anomalies sont d'autant plus fréquentes et plus marquées que le stade radiographique est plus élevé avec toutefois un chevauchement important entre les stades. Une baisse du rapport VEMS/CV se voit surtout au stade IV et s'associe habituellement à une dyspnée.

L'*endoscopie bronchique* permet la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes par des biopsies de muqueuse bronchique et/ou transbronchiques dans 60 à 80 p. 100 des cas. La cyto-aspiration ganglionnaire per endoscopique sous contrôle endoscopique permet d'accéder, dans 90 p. 100 des cas, aux ganglions hilaires ou médiastinaux. L'examen cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire révèle une lymphocytose dans 80 p. 100 des cas et une augmentation du rapport lymphocytes T $CD4^+/CD8^+$ supérieure à 3,5 dans 50 p. 100 des cas.

La tomodensitométrie thoracique n'est pas indispensable en cas de stade I typique. Elle renforce la valeur d'orientation diagnostique de la radiographie en cas d'atteinte pulmonaire diffuse en montrant la distribution à prédominance lymphangitique des lésions micronodulaires (aux niveaux péribronchovasculaire, septal périlobulaire et sous-pleural). Elle aide le diagnostic des formes non typiques, en particulier lorsque des signes inhabituels sont au premier plan (condensations ; verre dépoli), et l'investigation des formes sévères.

MANIFESTATIONS EXTRAPULMONAIRES

Une atteinte extrapulmonaire s'associe dans 50 p. 100 des cas à une atteinte intrathoracique et peut se voir isolément dans 10 à 15 p. 100 des cas de sarcoïdose. Les localisations les plus fréquentes sont ganglionnaires superficielles, ophtalmologiques, cutanées et hépatiques (15 à 25 p. 100 des cas pour chacune). D'autres localisations cliniques se voient dans 5 à 10 p. 100 des cas (rate, foie, système nerveux) et dans 2 à 5 p. 100 des cas (parotides, cœur, os, rhinosinus et/ou larynx).

Les atteintes les plus sévères sont ophtalmologiques (uvéite postérieure ou névrite optique), cardiaques (troubles de conduction auriculoventriculaire ou bloc de branche complet, troubles du rythme ventriculaire, insuffisance ventriculaire gauche, mort subite), neurologiques centrales (anomalies neuro-endocriniennes avec hypogonadisme, diabète insipide,

panhypopithuitarisme, troubles cognitifs, manifestations psychiatriques, épilepsie focalisée ou diffuse, déficits, hydrocéphalie, syndrome médullaire), rénales ou laryngées.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est négative dans 80 p. 100 des cas et les recherches de bacilles tuberculeux sont négatives. L'élévation de la concentration sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a une bonne valeur d'orientation diagnostique lorsqu'elle dépasse 2 N. D'autres biomarqueurs pourraient mieux refléter l'activité de la maladie : chitotriosidase et TL2R. Une hypercalciurie (40 p. 100 des cas) et une hypercalcémie (5 p. 100 des cas) sans hypophosphorémie ont également une valeur d'orientation. Il existe une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 50 p. 100 des cas. Une anomalie de la biologie hépatique, plutôt cholestase que cytolyse, se voit dans 20 p. 100 des cas. L'atteinte de la fonction rénale est rare et peut résulter d'une hypercalcémie ou d'une atteinte interstitielle granulomateuse. Au niveau de la numération sanguine, l'anomalie la plus courante est une lymphopénie T $CD4^+$. Une thrombopénie ou une anémie hémolytique auto-immune sont possibles, mais exceptionnelles.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur trois critères :

— présentation radioclinique typique ou compatible ;

— mise en évidence par prélèvement biopsique de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséeuse ;

— élimination des autres causes de granulomatose.

Sont considérées comme *présentations typiques* : les cas de stade I associés à un érythème noueux ou à une uvéite aiguë ou bien latents et isolés ; l'association d'atteintes intrathoraciques et extrapulmonaires ; une atteinte extrapulmonaire évocatrice (lésions cutanées typiques ou syndrome d'Heerfordt associant uvéite, parotidite, fièvre et paralysie faciale). En cas d'atteinte pulmonaire isolée, l'association d'un aspect tomodensitométrie thoracique évocateur, une élévation de l'ECA supérieure à 2 N ou une lymphocytose T $CD4^+/CD8^+$ supérieure à 3,5 renforcent la suspicion diagnostique.

Les meilleurs moyens de confirmation histopathologique sont les prélèvements per endoscopiques bronchiques, les biopsies de lésions superfi-

cielles (cutanées, ganglionnaires, conjonctives) et les biopsies de glandes salivaires accessoires. D'autres prélèvements peuvent être occasionnellement proposés selon le contexte (foie, muscle, biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie devenue exceptionnelle avec l'écho-endoscopie, biopsie pulmonaire par vidéothoracoscopie, etc.). En cas d'atteinte profonde peu accessible apparemment isolée (par exemple, du système nerveux central), la découverte d'un site occulte superficiel par la TEP au FDG peut orienter une biopsie. Une confirmation histologique est généralement recommandée, sauf dans certaines situations (syndrome de Löfgren).

Les principaux diagnostics différentiels sont la tuberculose et les autres mycobactérioses, l'histoplasmose (en cas de séjour en pays d'endémie), la bérylliose pulmonaire chronique (reconnue sur une exposition professionnelle et un test de prolifération lymphocytaire positif en présence de béryllium), les granulomatoses sarcoïde-*like* induites par des traitements (interférons α et β ; anti-TNF-α et BCG, thérapie intravésicale), les déficits immuns communs variables associés à une granulomatose, les granulomatoses locorégionales dans le cadre de proliférations tumorales et de certaines granulomatoses idiopathiques (maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, granulomatose avec polyangéite [Wegener]) ou limitées à un seul organe.

PRONOSTIC ET ÉVOLUTION

Le meilleur critère pronostique est le stade radiographique. Les probabilités de résolution sont respectivement de 80, 60, 30 et 0 p. 100 en cas de stades I, II, III et IV. La plupart des cas évoluent sans traitement vers la résolution en 12 à 36 mois en cas de syndrome de Löfgren ou de stade I isolé.

Une évolution prolongée est probable en cas de stades III et IV, de lupus pernio, de localisations cardiaque, neurologique, osseuses et ORL.

Les atteintes extrapulmonaires sévères comprennent des localisations cardiaques, neurologiques, rénales et laryngées. La fibrose pulmonaire est la complication la plus fréquente en cas de sarcoïdose et se voit après une évolution prolongée. La fibrose pulmonaire est responsable d'insuffisance respiratoire et peut s'associer à une hypertension pulmonaire et à la greffe d'un aspergillome intracavitaire au sein de lésions de destructions pulmonaires apicales avec le risque d'hémoptysies parfois abondantes. Cinq pour cent des patients atteints de sarcoïdose en meurent, principalement par insuffisance respiratoire, cœur pulmonaire ou hémoptysie massive. Les autres causes de décès sont cardiaque et neurologique. Une surmortalité significative a été montrée en cas de sarcoïdose, surtout après 55 ans.

L'hypercalcémie se voit surtout l'été dans les formes très évolutives et en cas de localisation rénale. Elle est parfois provoquée par une exposition solaire ou l'absorption de vitamine D.

TRAITEMENT

L'abstention thérapeutique est la règle dans les formes bien tolérées et de bon pronostic. Un traitement est proposé en cas de mauvaise tolérance, de localisation péjorative, d'hypercalcémie sévère et/ou de progression de la maladie. Le traitement de référence est la corticothérapie générale. Elle permet la résolution des lésions granulomateuses et de leurs conséquences cliniques, radiologiques, fonctionnelles et biologiques. Les principales limites de ce traitement sont les effets secondaires, la dépendance thérapeutique et l'absence d'efficacité sur les lésions de fibrose installées. Le traitement est prescrit au minimum 12 mois et parfois plus selon l'évolution. La dose initiale est de 20 à 40 mg/24 h d'équivalent prednisone, dose progressivement diminuée toutes les 6 à 12 semaines. Les indications du traitement sont les atteintes cardiaque, neurologique, ophtalmologique inaccessibles au traitement local et les cas d'atteinte pulmonaire stade II ou III avec dyspnée ou retentissement notable aux explorations fonctionnelles respiratoires. En cas de cortico-dépendance à un niveau élevé ou de résistance thérapeutique, un traitement d'épargne ou alternatif par immunosuppresseurs, souvent le méthotrexate à 10-15 mg en une seule prise hebdomadaire ou l'azathioprine, voire le léflunomide, est souvent proposé avec succès. Les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine 400 mg/24 h) sont surtout indiqués en cas d'atteinte cutanée multifocale ou ne répondant pas aux corticoïdes locaux. En cas d'atteinte respiratoire, cardiaque ou rénale grave irréversible, une transplantation d'organe peut être proposée.

En cas de troubles modérés du métabolisme calcique, une diète calcique et la prévention des expositions solaires sont préconisées.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med, 1999, *160* : 736-755.
2. Grutters JC et al. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, *29* : S59-S62.
3. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. Lancet, 2013 [Epub head of print].

Chapitre 60

Uvéites

Mikael Guedj et Dominique Monnet

Défini à l'origine comme une inflammation de l'uvée (iris, corps ciliaire et choroïde), le terme d'uvéite désigne aujourd'hui toutes les manifestations inflammatoires intra-oculaires. Les causes des uvéites sont extrêmement diverses, pouvant entrer dans le cadre de maladies systémiques ou rester limitées à des manifestations oculaires isolées. L'incidence des uvéites est estimée entre 17 et 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays de l'hémisphère Nord. Dans ces pays, les uvéites sont responsables d'environ 10 p. 100 des cécités légales. La démarche diagnostique repose sur une analyse détaillée de la sémiologie oculaire et la recherche de manifestations extra-oculaires associées. Les indications thérapeutiques dépendent du diagnostic et de la sévérité de l'uvéite.

SÉMIOLOGIE OPHTALMOLOGIQUE

La classification internationale du Sun Working Group (2004) permet de définir le type de l'uvéite selon le site primitif de l'inflammation intraoculaire (Figure 60-1).

La présentation clinique des uvéites est particulièrement hétérogène. Leurs principaux critères sémiologiques, dont le recueil doit être systématique, sont détaillés dans le tableau 60-I. L'analyse précise de ces critères suffit dans certains cas à retenir un diagnostic étiologique. Au minimum, la sémiologie oculaire permet de restreindre la recherche de la cause d'une uvéite à un sous-groupe de causes. À ce titre, le caractère granulomateux d'une uvéite, défini par l'aspect des précipités rétrodescemétiques (dits « en graisse de mouton » dans leur forme la plus caractéristique) ou, plus rarement, par la présence de nodules

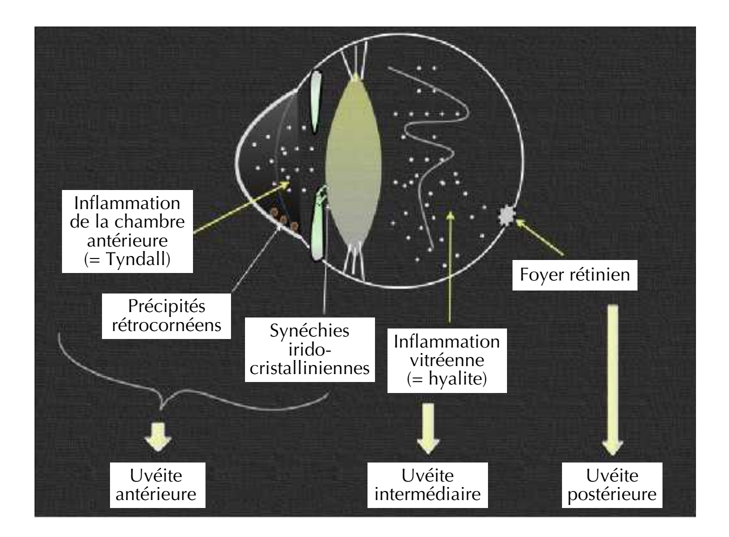


Figure 60-1 **Classification des uvéites selon le site primitif de l'inflammation.** L'uvéite est dite *antérieure* lorsque l'inflammation débute en avant du plan du cristallin (chambre antérieure, iris, corps ciliaires), *intermédiaire* lorsqu'elle intéresse le vitré (hyalite) et la rétine périphérique, et *postérieure* lorsque l'inflammation primitive se situe sur la rétine et/ou la choroïde. Une inflammation atteignant de façon concomitante l'ensemble de ces trois secteurs définit une panuvéite. (Illustration © mguedj.com.)

sur l'iris, est particulièrement évocateur de certaines causes, dont la sarcoïdose notamment. L'élément principal conditionnant le pronostic visuel des uvéites est la présence d'un œdème maculaire.

MANIFESTATIONS EXTRA-OCULAIRES

L'uvéite est parfois révélatrice d'une maladie systémique méconnue. Dans ce cas, les symptômes liés aux manifestations extra-oculaires peuvent n'être rattachés à leur maladie générale qu'à l'occasion de l'uvéite. Ainsi l'aphtose buccale, qui précède habituellement les uvéites au cours de la maladie de Behçet, est-elle susceptible d'être négligée avant la survenue des manifestations oculaires. De même,

Tableau 60-I **Éléments sémiologiques ophtalmologiques à recueillir devant une uvéite.**

Mode évolutif					
Mode d'installation	❒ Soudain	❒ Insidieux			
Durée de l'inflammation	❒ Brève (≤ 3 mois)	❒ Prolongée (> 3mois)			
Mode d'évolution	❒ Aigu (début soudain et durée brève)	❒ Récidivant (épisodes brefs, séparés par des périodes de calme sans traitement > 3 mois)	❒ Chronique (prolongé, avec récidives rapides en cas d'interruption du traitement)		
Localisation					
Côté	❒ Unilatérale	❒ Bilatérale concomitante	❒ Bilatérale à bascule		
Localisation antéro-postérieure	❒ Uvéite antérieure	❒ Intermédiaire	❒ Postérieure	❒ Panuvéite	
Intensité					
Intensité de l'uvéite antérieure					
– Tyndall cellulaire	❒ 0	❒ +	❒ ++	❒ +++	❒ ++++
– *flare*	❒ 0	❒ +	❒ ++	❒ +++	❒ ++++
– hypopion	❒ Absent		❒ Présent		

(*suite*)

Tableau 60-I **Éléments sémiologiques ophtalmologiques à recueillir devant une uvéite** (*suite*).

Intensité (*suite*)					
Intensité de la hyalite					
– cellules	❒ 0	❒ +	❒ ++	❒ +++	❒ ++++
– trouble vitréen	❒ 0	❒ +	❒ ++	❒ +++	❒ ++++
Analyse du segment antérieur					
Uvéite granulomateuse	❒ Oui (précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton » ou/et nodules iriens)			❒ Non	
Hétérochromie irienne	❒ Absente	❒ Iris plus clair du côté de l'uvéite			
Synéchies iridocristalliniennes	❒ Absentes	❒ Présentes			
Atrophie irienne en secteur	❒ Absente	❒ Présente			
Tonus oculaire	❒ Normal	❒ Abaissé		❒ Élevé	
Cataracte	❒ Absente	❒ Présente d'emblée		❒ Présente après évolution prolongée	

(*suite*)

Tableau 60-I (*suite*).

Analyse du segment postérieur				
Signes spécifiques au fond d'œil	❒ Taches blanches	❒ Foyer(s) de rétinite ou de choriorétinite	❒ Décollement séreux rétinien	
Vascularites rétiniennes	❒ Absentes	❒ Artérites	❒ Périphlébites	
Œdème papillaire	❒ Absent	❒ Présent		
Œdème maculaire	❒ Absent	❒ Présent		
Membrane épirétinienne	❒ Absente	❒ Présente		
Néovascularisation maculaire	❒ Absente	❒ Présente		
Manifestations associées				
Kératite	❒ Absente	❒ Présente		
Sclérite	❒ Absente	❒ Présente		
Corticosensibilité	❒ Nulle	❒ Faible	❒ Intermédiaire	❒ Marquée

des symptômes en rapport avec une spondylarthropathie débutante sont souvent non reconnus avant une première poussée d'uvéite. Un interrogatoire systématique est donc indispensable. Les principaux éléments d'orientation étiologique à recueillir sont résumés dans la figure 60-2.

PRINCIPALES CAUSES

Une liste des principales causes d'uvéite est présentée dans le tableau 60-II. La diversité des causes d'uvéite nécessite d'organiser la démarche diagnostique, selon l'analyse conjointe de la sémiologie ophtalmologique et des manifestations extra-oculaires, guidée par un interrogatoire rigoureux.

La recherche « à l'aveugle » de la cause d'une uvéite par un listing systématique d'examens complémentaires (non orientés par la sémiologie oculaire et extra-oculaire) doit être proscrite, car elle constitue une perte de temps et d'argent pour la sécurité sociale. Ainsi est-il, par exemple, tout à fait inutile de demander un typage HLA-B27 devant un tableau d'uvéite granulomateuse car les uvéites liées aux spondylarthropathies ne donnent jamais de précipités granulomateux. Le bilan doit être adapté à la clinique.

Seules les causes d'uvéite les plus fréquentes sont détaillées dans ce chapitre. La figure 60-3 tente de représenter de façon simple les causes le plus souvent rencontrées en pratique courante.

UVÉITES LIÉES À L'ANTIGÈNE HLA-B27 (Figure 60-4)

Elles constituent la cause la plus fréquente d'uvéite antérieure aiguë (52 p. 100), ces dernières représentant le type majoritaire d'uvéites rencontrées en pratique de ville (60 p. 100). Si 7 p. 100 de la population générale sont porteurs de l'antigène HLA-B27, seul 1 p. 100 de ces sujets HLA-B27+ est atteint d'uvéite, cette statistique remontant à 13 p. 100 en cas d'antécédents familiaux d'uvéite au 1er degré. L'association avec une spondylarthropathie est retrouvée dans plus de 3 cas sur 4.

Les uvéites liées à l'antigène HLA-B27 sont typiquement antérieures, de début soudain, avec un œil rouge et très douloureux lorsque l'inflammation est de forte intensité. Typiquement non granulomateuses (à précipités rétrocornéens fins), unilatérales mais à bascule (touchant un œil par poussée avec alternance possible aux poussées suivantes), parfois à hypopion (sédiment de débris cellu-

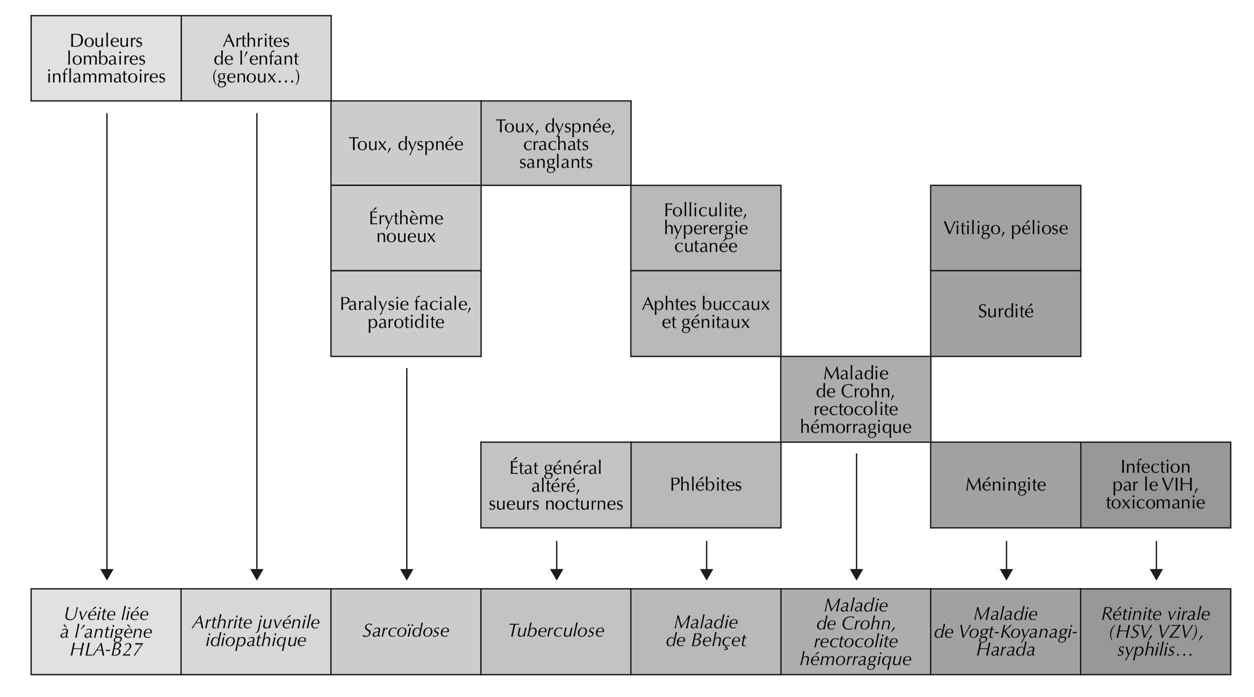


Figure 60-2 **Principaux éléments d'orientation étiologique recueillis à l'interrogatoire.** (Illustration © mguedj.com.)

Tableau 60-II **Principales causes des uvéites.**

Uvéites d'origine infectieuse	
Infections bactériennes Tuberculose Lèpre Syphilis Maladie de Lyme Leptospirose Maladie de Whipple Brucellose Rickettsioses Chlamydioses Maladie des griffes du chat	*Infections parasitaires* Toxoplasmose oculaire Toxocarose oculaire Onchocercose *Infections mycotiques* Candidose oculaire Histoplasmose présumée *Infections virales* Segmentite herpétique Uvéite antérieure associée au virus varicelle-zona Nécrose rétinienne aiguë Uvéite associée à HTLV-1
Uvéites non infectieuses	
Uvéites médicamenteuses Uvéites induites par la rifabutine Uvéites et collyres bêtabloquants Autres uvéites médicamenteuses *Uvéites habituellement associées à des manifestations systémiques* Uvéites associées à HLA-B27 Entérocolopathies inflammatoires chroniques Sarcoïdose Maladie de Behçet Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Sclérose en plaques Arthrite chronique juvénile Syndrome de néphrite tubulo-interstitielle aiguë et uvéite	*Uvéites habituellement non associées à des manifestations systémiques* Segment antérieur – cyclite hétérochromique de Fuchs – uvéite phaco-antigénique – syndrome de Posner-Schlossman Uvéite intermédiaire idiopathique Segment postérieur – choriorétinopathie de type *birdshot* – épithéliopathie en plaques (EEP) – choroïdite serpigineuse – ophtalmie sympathique – choroïdite multifocale – syndrome des taches blanches évanescentes
Uvéites par contiguïté, associées aux sclérites	
Pseudo-uvéites	
Traumatismes, corps étranger intra-oculaire Pathologie tumorale – rétinoblastome – lymphomes endoculaires – manifestations oculaires des leucémies aiguës – mélanome malin de la choroïde Endophtalmies	

Oculaire seul
≃ 1/4

- Cyclite de Fuchs
- Syndrome de Posner-Schlossman
- Choriorétinopathie de type *birdshot*
- Choroïdite multifocale (CMF), ponctuée interne (PIC)
- Épithéliopathie en plaques (EEP)
- Choroïdite serpigineuse
- Syndrome des taches blanches évanescentes
- Ophtalmie sympathique

- Herpès (HSV) +++
- Virus varicelle-zona (VZV)
- Nécrose rétinienne aiguë (ARN)
- Toxoplasmose oculaire +++++
- Toxocarose

Inflammatoire

Infectieux

- Uvéite liée à l'antigène HLA-B27 +++++
- Sarcoïdose +++
- Arthrite juvénile idiopathique (AJI)
- Entérocolopathies chroniques (MICI)
- Maladie de Behçet
- Sclérose en plaques
- Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada

- Tuberculose
- Syphilis
- Maladie de Lyme
- Bartonellose (maladie des griffes du chat)
- Rickettsiose, brucellose, maladie de Whipple
- Lèpre, leptospirose…
- Endophtalmie endogène (*voir* « pseudo-uvéites »)

Systémique
(présume ou prouvé)

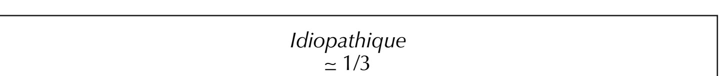


Figure 60-3 **Schéma représentant les principales causes d'uvéite rencontrées en pratique courante, selon leur origine inflammatoire ou infectieuse et leur caractère systémique ou limité à l'œil.** (Illustration © mguedj.com.)

laires inflammatoires en chambre antérieure), les uvéites HLA-B27$^+$ sont volontiers fibrineuses et très synéchiantes (les synéchies irido-cristalliniennes sont des adhérences inflammatoires entre l'iris et la face antérieure du cristallin).

Le traitement repose sur l'association d'une corticothérapie topique par collyre à la dexaméthasone (dont la fréquence d'instillation est maximale dans les 48 premières heures) et sur des collyres mydriatiques pour prévenir ou faire céder des synéchies iridocristalliniennes récem-

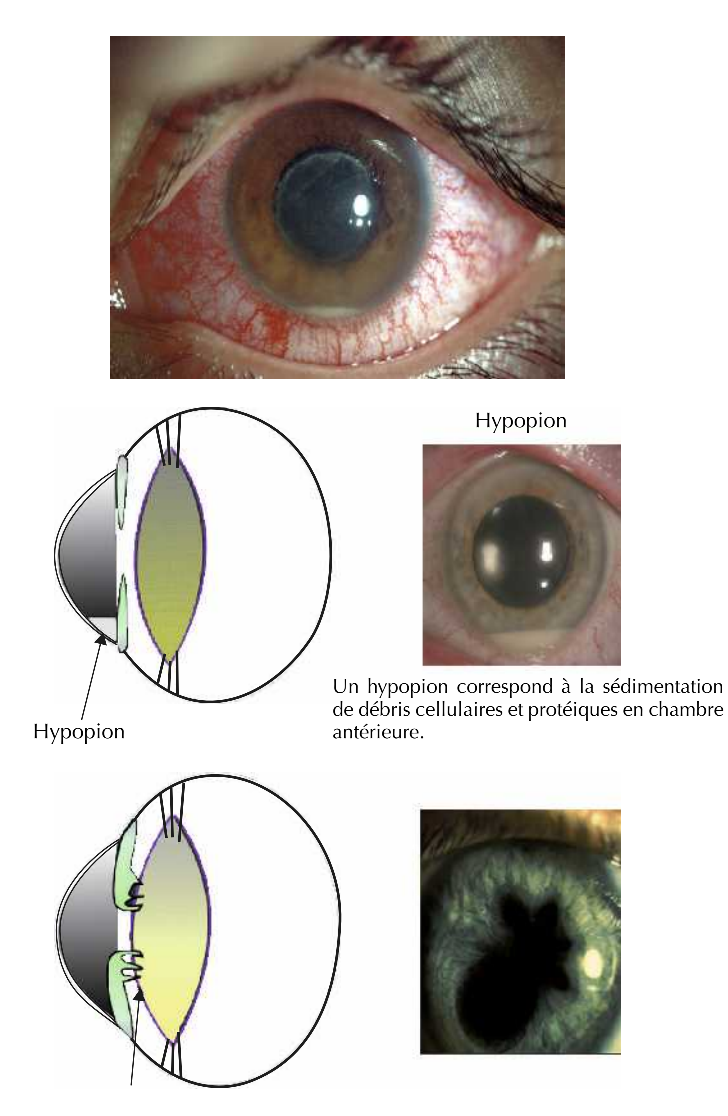


Figure 60-4 **Aspect clinique et éléments sémiologiques classiques d'une uvéite antérieure aiguë HLA-B27⁺.** (Illustrations © mguedj.com.)

ment formées. La prévention de la constitution irréversible de synéchies dépend de la précocité du traitement. Dans les cas les plus sévères, des injections latéro-bulbaires de corticoïdes peuvent être associées.

Des récidives sont fréquentes, possiblement à bascule, mais atteignant plus souvent l'œil précédemment atteint. Des biothérapies (anti-TNF-α type infliximab ou adalimumab) peuvent être proposées de manière empirique en prévention des récidives chez les patients présentant plus 4 poussées sévères d'uvéite par an et mal contrôlables par traitement local seul.

SARCOÏDOSE

Première cause d'uvéite intermédiaire (inflammation primitive du vitré avec hyalite), typiquement associée à des vascularites rétiniennes périphériques et à des lésions de choroïdite multifocale périphérique, la sarcoïdose se complique fréquemment d'œdème maculaire responsable de baisse de la vision. Le tableau peut également prendre la forme d'une uvéite antérieure granulomateuse avec précipités rétrodescemétiques en « graisse de mouton », volontiers hypertone et synéchiante, mais habituellement très cortico-sensible. De nombreux cas ayant une présentation ophtalmologique typique de sarcoïdose restent sans preuve anatomopathologique et sont considérés comme une « sarcoïdose présumée » et traités comme tels. Le traitement, uniquement suspensif, n'a pas pour but de faire disparaître toute trace d'inflammation mais de limiter les conséquences graves sur l'œil d'une inflammation non contrôlée (œdème maculaire, œdème papillaire, vascularites sévères, hypertonie). Certaines formes bénignes (hyalite minime sans retentissement visuel, vascularites périphériques isolées, adénopathies médiastinales hilaires simples asymptomatiques) sont d'ailleurs en abstention thérapeutique complète. À l'inverse, les formes graves, avec œdème maculaire bilatéral notamment, nécessitent d'emblée un traitement. Celui-ci est fondé sur les corticoïdes, traitement de référence de la sarcoïdose, par voie orale en décroissance progressive (prednisone) mais aussi par injections intra- ou péri-oculaires (triamcinolone ou dexaméthasone) pour le traitement local de l'œdème maculaire. Un traitement immunosuppresseur (le méthotrexate en première intention) est associé pour les formes de sarcoïdose cortico-dépendantes ou en cas de complications des corticoïdes.

SCLÉROSE EN PLAQUES

Les pathologies démyélinisantes du système nerveux central peuvent également entraîner des uvéites intermédiaires avec hyalite et

engainements vasculaires rétiniens, le plus souvent peu symptomatiques et ne nécessitant pas de traitement particulier en l'absence d'œdème maculaire associé. S'il existe un œdème maculaire important, symptomatique et bilatéral, le traitement sera initié par des bolus de méthylprednisolone (Solu-Médrol®), parfois relayés par une corticothérapie orale et/ou des immunosuppresseurs, les anti-TNF sont contre-indiqués.

MALADIE DE BEHÇET

L'uvéite peut être antérieure, intermédiaire, postérieure ou comporter l'ensemble de ces localisations (panuvéite). L'atteinte est uni- ou bilatérale, comportant un hypopion dans les formes d'intensité maximale. Le pronostic est conditionné par les vascularites rétiniennes, particulièrement lorsque celles-ci sont occlusives. L'uvéite antérieure nécessite un traitement topique maximal (*voir* plus haut). L'uvéite postérieure, qui conditionne le pronostic visuel, justifie d'emblée un traitement d'attaque agressif par corticothérapie avec bolus IV de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale à fortes doses et la mise en route d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine en première intention). Les anti-TNF peuvent également être proposés en alternative thérapeutique. Le suivi est placé sous la menace constante de récidives homo- ou controlatérales, justifiant la plupart du temps le maintien au long cours de faibles doses de cortisone et d'immunosuppresseurs.

MALADIE DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Cause d'uvéite rare en Europe, mais plus fréquente en Asie ou chez les Latino-Américains, la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada désigne une forme particulière d'uvéo-méningo-encéphalite, présumée auto-immune et dirigée contre les mélanocytes. L'uvéite est classiquement bilatérale, granulomateuse et synéchiante, avec atteinte postérieure caractéristique à type de décollements séreux rétiniens lors de la phase aiguë, évoluant vers une dépigmentation plus tardive du fond d'œil (*sunset glow fundus*) et du limbe. L'association typique mais inconstante avec une méningite lymphocytaire, une surdité de perception et un vitiligo doit être systématiquement recherchée.

Le traitement repose sur une corticothérapie systémique à fortes doses en urgence, souvent initiée par des bolus de Solu-Médrol®, puis par voie orale en décroissance douce. Cette attitude thérapeutique de première intention est bien souvent suffisante pour contrôler la maladie, généralement de bon pronostic grâce à une prise en charge pré-

coce. Des immunosuppresseurs (type azathioprine) seront associés en seconde intention en cas de rebond inflammatoire postérieur précoce en cours de décroissance des corticoïdes oraux ou d'emblée en cas d'état initial trop évolué (prise en charge tardive). Des rebonds inflammatoires limités au segment antérieur sont en revanche fréquents en fin de décroissance et doivent être traités localement par corticothérapie topique simple.

TOXOPLASMOSE OCULAIRE

La rétinochoroïdite toxoplasmique représente la cause la plus fréquente d'uvéite postérieure infectieuse, dont la plupart des cas surviennent chez des sujets immunocompétents. La toxoplasmose peut être congénitale ou acquise. Au fond d'œil, les foyers actifs de rétinochoroïdite sont blanchâtres, responsables par contiguïté d'une inflammation vitréenne et parfois d'une uvéite antérieure d'intensité variable. L'évolution est faite de poussées récidivantes avec des foyers actifs généralement satellites de cicatrices anciennes pigmentées. Le pronostic dépend directement de la localisation des lésions : favorable en cas de foyer périphérique, mais pouvant entraîner des altérations visuelles irréversibles dans les localisations maculaires ou papillaires. L'évolution des lésions allant spontanément vers une cicatrisation progressive, l'abstention thérapeutique est habituellement proposée devant des foyers périphériques ne menaçant pas la vision. Les foyers proches de la macula ou du nerf optique justifient en revanche un traitement (association d'antiparasitaires, de pyriméthamine et d'azithromycine, complétés par une corticothérapie orale) pour limiter l'inflammation périlésionnelle et donc l'étendue de la cicatrice séquellaire sur le pôle postérieur rétinien.

AUTRES INFECTIONS

Si la première cause d'uvéite infectieuse postérieure reste la toxoplasmose, de nombreuses causes infectieuses systémiques peuvent se compliquer d'uvéite avec baisse d'acuité visuelle.

Famille des Herpesviridæ

Les virus varicelle-zona (VZV) et herpès simplex (HSV) peuvent entraîner des rétinopathies virales nécrosantes dont l'évolution est très rapide et le pronostic redoutable. On parle de *nécrose rétinienne aiguë* (ARN) chez l'immunocompétent et de *nécrose rétinienne externe pro-*

gressive (PORN) chez l'immunodéprimé. Si ces deux entités proviennent de la réactivation d'une infection herpétique latente, elles se distinguent par la réponse immunitaire de l'hôte : extrêmement inflammatoire pour l'immunocompétent, mais rétinite silencieuse et sans hyalite chez l'immunodéprimé. L'évolution habituelle est sévère, pouvant se compliquer rapidement de nécrose du pôle postérieur, d'atrophie optique, de décollement de rétine et donc de cécité. Le pronostic est conditionné par la précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement antiviral (aciclovir ou valaciclovir), mais reste malgré tout redoutable chez l'immunodéprimé.

Par ailleurs la gravissime rétinite à cytomégalovirus (CMV), infection opportuniste définissant l'entrée en stade SIDA du VIH au taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm^3, est considérée comme une entité distincte. Sa fréquence et sa corrélation avec un pronostic vital très sombre ont été transformés par la généralisation des trithérapies antivirales dans les pays développés.

De manière plus courante et moins dramatique, les virus de la famille herpès peuvent être responsables d'atteintes du segment antérieur (cornée, iris, chambre antérieure), volontiers récidivantes.

Infections bactériennes systémiques

Les endophtalmies endogènes mises à part (*voir* plus haut), certaines infections bactériennes peuvent déclencher des uvéites. Citons la tuberculose, qui est souvent de forme latente, sans signe ophtalmologique pathognomonique (très rares tubercules de Bouchut) et dont le dépistage passe par une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et une radiographie de thorax dans le bilan initial de la plupart des uvéites. En cas de forte suspicion, un Quantiféron® et une tomodensitométrie thoracique pourront être demandés d'emblée, suivis des examens invasifs et histologiques recherchant le *Mycobacterium tuberculosis*. Dans les rares cas où celui-ci est mis en évidence, une quadrithérapie classique s'impose. Dans les autres cas (présumés), un traitement d'épreuve de l'uvéite, encore peu consensuel, est débuté au moindre doute, parfois également sous la forme d'une quadrithérapie.

La syphilis, à ne jamais omettre et simulatrice par définition, est plus facile à identifier biologiquement et à traiter. La sérologie TPHA-VDRL fait partie du bilan de routine classique des uvéites et le traitement de référence par pénicilline est efficace dans la grande majorité des cas. En cas d'atteinte choriorétinienne, le traitement doit être calqué sur celui de la neurosyphilis (pénicilline IV).

D'autres atteintes bactériennes avec complications oculaires sont possibles. La maladie de Lyme, la leptospirose, la brucellose et la rickettsiose ont des présentations cliniques multiples qui doivent faire

préciser avec soin l'anamnèse (recherche de morsure de tique, d'escarre cutanée, de rash fébrile…) de toute uvéite d'aspect inhabituel amenant à suspecter une pathologie d'inoculation.

Enfin, l'uvéite liée à l'infection à *Bartonella henselæ* dans la maladie des griffes du chat peut présenter un aspect clinique de « neurorétinite stellaire » caractéristique et est généralement de bon pronostic, même sans traitement (d'autant plus qu'aucun antibiotique n'a fait la preuve de son utilité).

CONCLUSION

Si environ un quart des cas d'uvéites est lié à une maladie systémique prouvée, un quart à une maladie systémique présumée et un quart à des entités définies limitées à l'œil, environ un quart des uvéites demeure idiopathique. La prise en charge diagnostique et thérapeutique des uvéites repose sur un dialogue entre ophtalmologiste et interniste, fondé sur une analyse sémiologique précise.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Brézin AP, Guillevin L, Société française d'ophtalmologie. Les uvéites. Rapport SFO. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson, 2010.
2. Guedj M, Monnet D. Complications ophtalmologiques aiguës des maladies systémiques. *In* : YE Claessens, L Mouthon. Maladies rares en médecine d'urgence. Paris, Springer, 2013 : 219-237.
3. Safran AB, Vighetto A. Neuro-ophtalmologie. *In* : J Flament, D Storck. Œil et pathologie générale. Paris, Masson, 1997.
4. Thorne JE, Jabs DA. Ocular manifestations of vasculitis. Rheum Dis Clin North Am, 2001, *27* : 761-779.

Chapitre 61

Embolies de cristaux de cholestérol

Xavier Belenfant

La maladie des embolies de cristaux de cholestérol est l'une des rares complications de l'athérosclérose. Les cristaux de cholestérol sont des corps inertes, bi-lancéolés, de 200 µm de long, retrouvés au sein de la « bouillie athéromateuse » des plaques ulcérées d'athérosclérose siégeant avec prédilection au niveau de l'aorte et de ses principales branches. Ces plaques d'athérosclérose sont habituellement recouvertes d'une plaque fibrinoplaquettaire, empêchant leur libération dans le torrent circulatoire.

Malencontreusement, à l'occasion d'une manipulation endovasculaire (cathétérisme artériel ou angioplastie), d'une manipulation chirurgicale (chirurgie vasculaire ou cardiaque) et/ou lors d'un traitement anticoagulant, cette plaque fibrinocrurique peut disparaître, favorisant alors la libération des cristaux de cholestérol dans la lumière artériel. Ces cristaux de cholestérol migrent alors dans la circulation artérielle, jusqu'à être bloqués dans des artérioles de petit calibre. Obstruant la lumière vasculaire, ils entraînent localement une thrombose et une réaction inflammatoire qui contribueront à aggraver l'obstruction endovasculaire et les lésions ischémiques d'aval.

DIAGNOSTIC

FACTEURS DÉCLENCHANTS

Il s'agit donc d'une pathologie affectant électivement les patients présentant une athérosclérose :

— patient âgé en moyenne de 70 ans et de sexe masculin (90 p. 100 des cas) ;

— avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires : HTA, intoxication tabagique, diabète, dyslipidémie, etc ;

— une athérosclérose multifocale : cardiopathie ischémique (50 p. 100 des cas), antécédents d'AIT ou d'AVC (30 p. 100), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (50 p. 100), de cardiopathie hypertensive (50 p. 100) ou d'anévrysme de l'aorte abdominale (30 à 50 p. 100).

La pathologie s'exprime dans plus de 90 p. 100 des cas au décours de l'exposition à un ou plusieurs facteurs déclenchants (par ordre décroissant) :

— *cathétérisme artériel*, avec ou sans angioplastie endoluminale ;

— *traitement anticoagulant* : héparine standard, héparine de bas poids moléculaire, antivitamine K ;

— *chirurgie cardiaque* ou vasculaire.

Les formes spontanées sont actuellement rares (moins de 10 p. 100).

MANIFESTATIONS CLINIQUES BIOLOGIQUES

La symptomatologie clinique apparaît habituellement de façon décalée par rapport à l'exposition à des facteurs déclenchants (un mois et demi de délai moyen). Son expression peut être extrêmement polymorphe :

— *ischémie cutanée* à prédominance distale : nécrose de la pulpe des orteils (« orteils pourpres »), livedo reticularis de la plante des pieds, des membres inférieurs ou, plus rarement, de la paroi abdominale ; plage de nécrose suspendue généralement très algique ;

— *atteinte neuromusculaire* : sous forme de multinévrite (mononévrite multiple), généralement extrêmement douloureuse, ou de myalgies prédominant habituellement au niveau des membres inférieurs. Dans 20 p. 100 des cas, des cristaux de cholestérol peuvent être visualisés au fond d'œil ;

— *décompensation cardiaque* gauche d'origine multifactorielle : décompensation d'une cardiopathie hypertensive ou ischémique préexistante, à la faveur de l'aggravation d'une hypertension artérielle, d'une inflation hydrosodée ou d'une anémie inflammatoire ;

— *ischémie mésentérique* : douleur abdominale, trouble du transit, malabsorption, hémorragie digestive haute ou basse, voire perforation digestive, cholécystite ischémique ou pancréatite ;

— *insuffisance rénale* rapidement progressive : installation sur quelques jours ou quelques semaines d'une insuffisance rénale d'aggravation progressive, associée à une protéinurie de débit variable, généralement non néphrotique, à une hématurie microscopique (dans 60 p. 100 des cas), avec, dans la majeure partie des cas, une hypertension artérielle difficile à contrôler ;

— *syndrome inflammatoire* non spécifique, associé dans moins de 50 p. 100 des cas à une hyperéosinophilie.

Le bilan immunologique est sans particularité ; dans 5 p. 100 des cas peuvent être retrouvés des ANCA sans spécificité pour la protéinase 3 ou la myéloperoxidase, et des anticorps antiphospholipides dans 5 p. 100 des cas. La prévalence de ces anomalies immunologiques est comparable à celle observée dans la population générale chez les patients de plus de 70 ans.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic clinique repose sur la triade habituelle :
— patient présentant une athérosclérose multifocale ;
— exposition à un ou plusieurs facteurs déclenchants ;
— atteinte multiviscérale.

Un examen clinique rigoureux comportant une étude de la plante des pieds et un fond d'œil apporte souvent des éléments discriminants.

Dans les cas litigieux, ou en cas de doute diagnostique, la biopsie ciblée d'un organe symptomatique peut apporter la preuve histologique. On privilégiera les biopsies à faible risque de complications : biopsie gastrique et/ou colique en cas de symptomatologie digestive, biopsie cutanée (rentabilité faible en cas de biopsie d'un livedo). La biopsie rénale sera effectuée en dernier recours.

TRAITEMENT

Une fois le diagnostic établi, la prise en charge thérapeutique est codifiée :
— *éviction des facteurs déclenchant* : arrêt de tout traitement anticoagulant, interdiction à la phase aiguë de tout geste endovasculaire (cathétérisme, angioplastie) et éviction de toute chirurgie vasculaire ;
— *traitement symptomatique des défaillances viscérales* : contrôle strict de l'hypertension artérielle, correction de l'anémie, prise en charge diététique et dialyse si nécessaire ;
— *traitement spécifique* : une corticothérapie à la dose de 1/3 mg/kg sera envisagée en cas d'évolution non rapidement favorable. La place des statines est actuellement discutée.

Sous condition de cette prise en charge, le pronostic de la maladie d'embolies de cristaux de cholestérol à localisation multiviscérale a été drastiquement transformé : la mortalité est passée de 80 p. 100 dans les années 1970 à moins de 20 p. 100 à un an actuellement.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Belenfant X. Embolie de cristaux de cholestérol : critères diagnostiques. Presse Méd, 2002, *31* : 1271-1276.
2. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multvisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis, 1999, *35* : 840-850.
3. Nakayama M, Izumaru K, Nagata M et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. Ren Fail, 2011, *33* : 298-306.
4. Scolari F, Tardanico R, Zani R et al. Cholesterol crystal embolism : a recognizable cause of renal disease. Am J Kidney Dis, 2000, *36* : 1089-1109.

Chapitre 62

Histiocytoses

Mathilde de Menthon

On regroupe sous le terme d'histiocytoses des affections caractérisées par une prolifération de cellules du système phagocytaire mononucléé qui dérivent de la lignée macrophagique ou des cellules dendritiques. Cette entité englobe des pathologies primitives ou secondaires, localisées ou diffuses et d'évolution bénigne ou potentiellement létales.

Les histiocytoses secondaires peuvent être satellites d'infections (mycobactérioses ou infections à germes intracellulaires), d'expositions à des toxiques (silicone, paraffine, polyéthylène…), de maladies de surcharge héréditaires (maladie de Niemann-Pick, maladie de Gaucher, maladie de Fabry…) ou de cancers. Ces pathologies doivent donc être écartées avant de poser le diagnostic d'histiocytose primitive.

Parmi les histiocytoses primitives, on distingue les *histiocytoses langerhansiennes* (anciennement appelées histiocytoses X) et les *histiocytoses non langerhansiennes*. Ces pathologies dérivent toutes d'un progéniteur commun, la cellule souche myéloïde $CD34^+$. En raison d'une certaine plasticité cellulaire, des formes mixtes ayant un double contingent langerhansien et non langerhansien sont parfois observées chez un même individu.

DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

Le diagnostic d'une histiocytose repose sur un ensemble d'arguments cliniques, histologiques et paracliniques. Tous les symptômes doivent être considérés car potentiellement en rapport avec une atteinte d'organe. L'examen anatomopathologique est pratiquement

toujours indispensable et permet en théorie un diagnostic formel. La microscopie optique met en évidence la présence anormale dans un tissu de cellules non cohésives à noyau réniforme avec un cytoplasme abondant et une chromatine différenciée. L'immunohistochimie est essentielle pour étudier les marqueurs de surface exprimés par les histiocytes et permettre leur classification.

La microscopie électronique, qui permet de montrer les granules de Birbeck pathognomoniques de l'histiocytose langerhansienne, n'est aujourd'hui plus utilisée.

Les tableaux 62-I et 62-II récapitulent les principales histiocytoses non langerhansiennes et les principaux marqueurs immunohistochimiques utiles au diagnostic.

Tableau 62-I **Classification des histiocytoses non langerhansiennes primitives.**

Histiocytoses non langerhansiennes essentiellement cutanées
Xanthogranulome juvénile
Xanthome papuleux
Histiocytose céphalique bénigne
Histiocytose éruptive généralisée
Histiocytose nodulaire progressive
Histiocytose mucineuse héréditaire progressive
Histiocytoses non langerhansiennes systémiques
Maladie d'Erdheim-Chester
Maladie de Rosaï-Dorfman
Réticulohistiocytose multicentrique
Xanthoma disseminatum
Xanthogranulome nécrobiotique
Syndrome des histiocytes bleu de mer
Histiocytose de phénotype intermédiaire

Tableau 62-II **Marqueurs immunohistochimiques des principales histiocytoses.**

	CD68	**CD1a**	**PS100**
Histiocytose de Langerhans	+	+	+
Histiocytose d'Erdheim-Chester	+	-	±
Histiocytose sinusale de Rosaï-Dorfman	+	-	+

HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare caractérisée par une infiltration de cellules exprimant à leur surface des marqueurs des cellules de Langerhans de la peau ($CD1a^+$, $PS100^+$, $CD207^+$) qui touche essentiellement l'enfant de moins de 2 ans, mais qui peut survenir plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte. Son incidence chez l'enfant de moins de 15 ans est estimée de 2,6 à 8,9 pour 1 000 000, avec un âge médian au diagnostic de 2 ans. Sous réserve du manque de données épidémiologiques fiables, la maladie à l'âge adulte touche dans deux tiers des cas l'homme, fumeur dans 75 p. 100 des cas et avec une médiane d'âge au diagnostic de 32 ans.

Le caractère tumoral ou réactionnel de la maladie est débattu, notamment du fait de l'existence de formes spontanément régressives. La démonstration d'une prolifération clonale et, plus récemment, la mise en évidence de la mutation BRAF V600E au sein de ces cellules chez une majorité de patients sont clairement en faveur d'une origine tumorale.

FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES DE LA PETITE ENFANCE

La présentation clinique de la maladie varie suivant l'âge et deux formes particulières ne s'observent que chez le petit enfant.

La *maladie de Hashimoto-Pritzker* est une histiocytose cutanée périnatale qui se présente sous la forme d'une éruption diffuse de papules brunâtres plus ou moins ulcérées. L'évolution est spontanément favorable avec une régression des lésions en quelques semaines ou mois. Un suivi régulier est néanmoins préconisé car certaines formes peuvent rechuter ou évoluer vers une atteinte systémique plus sévère.

La *maladie de Letterer-Siwe* est la forme la plus grave d'histiocytose langerhansienne et correspond à une maladie systémique avec une atteinte hématologique, hépatique, splénique, ganglionnaire et parfois d'autres viscères. Autrefois très sombre, le pronostic a été transformé par les chimiothérapies intensives utilisant la cladribine et la cytarabine.

AUTRES FORMES D'HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

L'histiocytose langerhansienne peut se présenter sous différentes formes chez l'enfant d'âge moyen et chez l'adulte. Les organes majo-

ritairement atteints sont l'os, le poumon, la peau et le système endocrinien. On distingue schématiquement les formes monotissulaires uni- ou multifocales et les formes systémiques.

L'atteinte osseuse touche 80 p. 100 des enfants et 50 p. 100 des adultes. Il s'agit typiquement d'une ou de plusieurs lésions ostéolytiques lacunaires à l'emporte-pièce de plusieurs millimètre ou centimètre de diamètre. Les sites électifs sont le crâne, la mandibule où l'on retrouve un aspect typique de « dent flottante », le squelette axial (rachis, bassin, vertèbres, côtes) ou les diaphyses. L'atteinte des extrémités osseuses est plus rare. L'atteinte vertébrale chez l'enfant peut prendre l'aspect d'un tassement appelé *vertebra plana*. Ces lésions peuvent être asymptomatiques ou responsables de douleurs osseuses d'horaire inflammatoire. Leur évolution peut être spontanément favorable dans certains cas, avec une consolidation progressive en quelques mois. À l'inverse, elles peuvent se compliquer de fractures ou d'une atteinte des parties molles adjacentes, responsable d'une compression de structures voisines comme les méninges, l'orbite ou le système cochléovestibulaire. Ces lésions sont explorées en radiographie standard et peuvent être précisées par la tomodensitométrie ou l'IRM qui affinent l'estimation du risque fracturaire et de l'envahissement des parties molles. La scintigraphie est parfois utile, mais manque de sensibilité. La place de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG reste à déterminer.

L'atteinte pulmonaire touche environ 57 p. 100 des cas et est plus fréquente chez l'adulte. Elle est volontiers isolée chez le fumeur ou s'intègre dans une forme systémique. Asymptomatique dans un quart des cas, elle se manifeste par une toux, une dyspnée ou un pneumothorax spontané. La tomodensitométrie thoracique en coupes fines est l'examen radiologique de choix qui montre la coexistence de quatre types de lésions : nodules pulmonaires pleins ; nodules « troués » ; kystes à parois épaisses ; kystes à parois fines.

Un élargissement des hiles pulmonaires doit faire rechercher une hypertension artérielle pulmonaire. La fibroscopie bronchique est habituellement peu contributive. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont utiles pour le suivi. L'évolution spontanée est imprévisible, allant vers l'amélioration, la stabilisation ou l'évolution vers une insuffisance respiratoire et une hypertension artérielle pulmonaire.

L'atteinte cutanée (environ 30 p. 100 des cas) comporte des lésions papuleuses ou vésiculeuses recouvertes d'une croûte brunâtre. Elle est souvent localisée dans les grands plis et réalise un aspect d'intertrigo impétiginisé ou ulcéré, mais la face, le cuir chevelu, les conduits auditifs ou les muqueuses peuvent aussi être touchés. Les ulcérations gingivales doivent faire rechercher une atteinte de l'os maxillaire sous-jacent.

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est un diabète insipide (40 p. 100 des cas) par atteinte de la post-hypophyse, habituellement irréversible. L'IRM montre un épaississement de la tige pituitaire, avec une perte de brillance en séquence T2 et un rehaussement après injection de gadolinium, mais elle peut être normale. Il peut s'y associer une atteinte antéhypophysaire responsable de panhypopituitarisme. Une atteinte thyroïdienne est aussi possible.

D'autres atteintes plus rares sont décrites :

— atteinte hépatique avec cholestase chronique et cholangite sclérosante à la bili-IRM ;

— atteinte digestive à type d'entéropathie exsudative avec syndrome de malabsorption ;

— atteinte ORL généralement liée à l'extension de lésions osseuses ou cutanées à l'oreille externe ou moyenne ou au nerf auditif ;

— atteinte neurologique, de mauvais pronostic.

L'atteinte neurologique peut revêtir deux présentations :

— la *forme pseudo-tumorale* avec lésions granulomateuses uniques ou multiples intracérébrales à l'origine de signes de localisation, d'une hypertension intracrânienne ou de convulsions

— la *forme neurodégénérative* d'installation plus insidieuse, se traduisant par un syndrome cérébelleux, pyramidal, pseudo-bulbaire ou des troubles cognitifs ou dysexécutifs.

Sur le plan général, l'histiocytose langerhansienne ne s'accompagne pas de fièvre, ni d'un syndrome inflammatoire biologique.

TRAITEMENT DES FORMES MONOTISSULAIRES

La conduite thérapeutique dans les histiocytoses langerhansiennes de l'adulte ne repose que sur peu d'études contrôlées, menées en pédiatrie. Les formes osseuses localisées peuvent être traitées par anti-inflammatoires non stéroïdiens, en général très efficaces sur les douleurs, par curetage chirurgical ou injection intralésionnelle de corticoïdes. Les biphosphonates en cures mensuelles sont parfois utilisés avec succès. La radiothérapie n'est pas recommandée, eu égard à ses complications tardives potentielles. L'atteinte cutanée isolée, souvent rebelle, peut être traitée par des corticoïdes topiques mais les réponses sont souvent partielles. Les badigeons de chlorméthine (Caryolysine®), autrefois employés avec succès, ne sont plus disponibles, et la thalidomide est parfois utilisée. Le sevrage du tabac est recommandé dans l'atteinte pulmonaire isolée alors que la corticothérapie seule ne semble pas apporter de bénéfice. Des études sont en cours pour évaluer l'effet de la cladribine dans le traitement de l'atteinte pulmonaire. L'atteinte endocrinienne ne répond pas aux traitements spécifiques et nécessite une opothérapie substitutive à vie.

TRAITEMENT DES FORMES MONOTISSULAIRES MULTIFOCALES OU PLURITISSULAIRES

Parce que certaines formes évoluent de manière spontanément favorable, le recours à un traitement systémique est, en général, réservé aux formes monotissulaires multifocales ou systémiques. Le traitement de première intention repose sur l'association d'une corticothérapie à la vinblastine (Velbé®) en traitement d'attaque hebdomadaire pendant 6 semaines, suivi d'un traitement d'entretien toutes les 3 semaines pendant un an. Il est habituel de reprendre le traitement en cas de rechute.

En cas de non-réponse, le traitement de deuxième ligne repose sur la cladribine en injections sous-cutanées par cures de 5 jours tous les mois. Le nombre de cures doit être adapté à la tolérance hématologique. En cas d'atteinte hépatique ou pulmonaire d'évolution défavorable, le recours à la greffe d'organe est nécessaire, avec un risque de rechute sur le greffon.

MALADIE D'ERDHEIM-CHESTER

La maladie d'Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne rare, caractérisée par une infiltration xanthogranulomateuse des tissus par des histiocytes spumeux $CD68^+$, $CD1a^-$ et $PS100^-$ (à 80 p. 100). Tous les tissus peuvent être atteints. Les hommes sont plus souvent touchés (76 p. 100 des cas) avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans.

L'atteinte osseuse, très fréquente, se manifeste par se une ostéosclérose corticale bilatérale et symétrique des diaphyses et métaphyses des os longs en radiographie standard, qui donne un aspect très évocateur en scintigraphie marquée au ^{99m}Tc. La péri-aortite thoracique ou abdominale est la manifestation cardiovasculaire la plus fréquente et peut s'étendre aux artères rénales avec un risque d'hypertension rénovasculaire ou aux coronaires avec un risque d'infarctus du myocarde.

L'ensemble des tuniques cardiaques peuvent être touchées avec des atteintes myocardiques, valvulaires ou péricardiques décrites. L'infiltration de la graisse rétro-orbitaire peut entraîner une exophtalmie. Le diabète insipide est l'atteinte endocrinienne la plus fréquente. On peut aussi observer une infiltration bilatérale des surrénales, parfois compliquée d'insuffisance surrénalienne. L'atteinte cutanée réalise un xanthélasma péri-orbitaire et l'atteinte rénale donne un aspect très évocateur de reins « chevelus » en tomodensitométrie, avec ou sans hydronéphrose. L'atteinte pulmonaire se traduit par un syndrome interstitiel et l'atteinte du système nerveux central, de mauvais pronostic, se traduit

par un syndrome cérébelleux ou pyramidal et parfois par d'autres manifestations.

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire est présent dans 80 p. 100 des cas.

Le pronostic de la maladie d'Erdheim-Chester dépend essentiellement du type d'organes atteints, mais aussi de l'extension de la maladie. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG pourrait être utile pour suivre l'activité de la maladie.

Le traitement de première intention repose sur l'administration prolongée d'interféron α à fortes doses, qui semble réduire la mortalité. L'anakinra ou la cladribine sont proposés dans les formes réfractaires à l'interféron.

HISTIOCYTOSE SINUSALE DE ROSAÏ-DORFMAN

L'histiocytose sinusale de Rosaï-Dorfman est une prolifération histiocytaire bénigne rare siégeant majoritairement dans les ganglions. Le diagnostic est histologique, montrant un ganglion à l'architecture conservée, dont les sinus sont élargis et infiltrés par des histiocytes d'aspect normal, CD1a$^-$, présentant parfois dans leur cytoplasme de nombreux lymphocytes intacts, réalisant ainsi un aspect typique d'empéripolèse. Il s'y associe également une intense plamocytose.

La majorité des patients sont des enfants ou de jeunes adultes. La présentation clinique est celle de l'apparition rapide d'adénopathies cervicales bilatérales, volumineuses, sensibles, le plus souvent avec une conservation de l'état général. D'autres territoires ganglionnaires peuvent aussi être atteints. Les localisations extraganglionnaires existent : cutanées, ORL, osseuses, orbitaires, ophtalmologiques ou neurologiques.

Un syndrome inflammatoire est présent dans deux tiers des cas. Il existe souvent une hypergammaglobulinémie polyclonale. Il peut s'y associer des manifestations auto-immunes dans 15 p. 100 des cas.

L'évolution spontanée est variable, allant de la guérison spontanée à la forme chronique, ou aux formes avec menace du pronostic vital. La présence d'une auto-immunité associée, l'atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires, les formes extraganglionnaires et le diagnostic à l'âge adulte sont des facteurs de mauvais pronostic.

Les formes simples requièrent une abstention thérapeutique. Dans les formes compliquées peuvent se discuter la chirurgie, la corticothé-

rapie, l'interféron α, l'association de méthotrexate et de mercaptopurine (Purinéthol®) ou la cladribine.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. NQUYEN K, TAZI A. Histiocytoses langerhansiennes de l'adulte. Rev Prat, 2006, *56* : 1863-1871.
2. AMOURA Z, ARNAUD L, HAROCHE J. Erdheim-Chester disease. Curr Opin Rheumatol, 2012, *24* : 53-59.
3. CLAUVEL JP, FIESCHI C, GALICIER L et al. Histiocytose sinusale de Rosaï-Dorfman. Presse Méd, 2007, *36* : 1669-1675.

Chapitre 63

Maladies auto-inflammatoires

Gilles Grateau

Il n'y a pas actuellement de définition consensuelle des maladies auto-inflammatoires. Dans ce court chapitre, nous envisageons les maladies auto-inflammatoires comme un groupe homogène de maladies définies par la présence de signes cliniques et biologiques d'inflammation, dépendant, pour l'essentiel, d'un désordre de l'immunité innée, et par une transmission génétique de type mendélien. Une grande partie de ces maladies s'exprime par des accès inflammatoires intermittents, elles sont dénommées fièvres (ou syndromes) récurrentes (ou périodiques ou intermittentes) héréditaires (Tableau 63-I) [1]. La plus fréquente de ces maladies est la fièvre méditerranéenne familiale, maladie autosomique récessive, à laquelle on adjoint maintenant trois autres entités : la fièvre intermittente liée au récepteur de type 1A du *tumor necrosis factor* (TNFRSF1A pour *TNF receptor superfamily* 1A), dénommée TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), de transmission autosomique dominante ; le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (ou *hyperimmunoglobulinemia D periodic fever syndrome*) de transmission autosomique récessive ; le groupe des cryopyrinopathies, de transmission autosomique dominante, maintenant rassemblées car liées à des mutations du même gène :

— le syndrome de Muckle-Wells ;

— l'urticaire familiale au froid ou *familial cold urticaria* (FCU), renommée *familial cold auto-inflammatory syndrome* ;

— le syndrome CINCA (*chronic infantile neurological cutaneous and articular*), aussi dénommé NOMID (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*).

Deux autres maladies ont été récemment décrites qui pourraient être incluses dans ce groupe : le déficit en antagoniste du récepteur de

Tableau 63-I **Caractéristiques des quatre principales maladies inflammatoires récurrentes héréditaires.**

	FMF	**Syndrome hyper-IgD**	**TRAPS**	**Cryopyrinopathies**
Transmission	Récessive	Récessive	Dominante	Dominante
Âge de début	< 20 ans	Enfance	Variable	Enfance/néonatal
Durée de l'accès	1 à 4 jours	3 à 7 jours	> 8 jours	Variable
Douleur abdominale	90 p. 100	60 p. 100	75 p. 100	Rare
Douleur thoracique	50 p. 100	Rare	40 p. 100	Absente
Signes cutanés	Pseudo-érysipèle	Variés (80 p. 100)	Pseudo-érysipèle (fasciite)	Constants : urticaire ou pseudo-urticaire
Atteinte musculo-squelettique	Arthrite, myalgies	Arthralgies	Arthralgie, myalgies	Arthrite, hyperostose patellaire
Autres signes	Péricardite, scrotite	Céphalées, adénopathies cervicales, aphtes	Œdème péri-orbitaire	Conjonctivite, papillite, retard mental, méningite chronique
Gène impliqué	*MEFV*	*MVK*	*TNFRSF1A*	*NLRP3*
Protéine	Marénostrine/pyrine	Mévalonate kinase	Récepteur de type 1 du TNF	Cryopyrine
Traitement	Colchicine Inhibiteur de l'IL-1	Inhibiteur de l'IL-1	Corticoïde Inhibiteur du TNF Inhibiteur de l'IL-1	Inhibiteur de l'IL-1

FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; TRAPS : *TNF receptor associated periodic syndrome.*

l'IL-1 (DIRA) et la fièvre liée aux mutations de NLRP12. Ces maladies appartiennent au domaine de la pédiatrie et sont encore beaucoup plus rares.

Une définition plus large permet d'inclure dans ce groupe des maladies auto-inflammatoires d'autres maladies génétiques de l'inflammation (syndrome de Majeed) ou non génétiques (goutte, maladie de Still, syndrome de Marshall qui intéresse la pédiatrie). Par extension, certains auteurs incluent dans ce groupe des maladies dont une grande partie des mécanismes fait intervenir l'immunité innée, mais qui ne comportent pas de composante inflammatoire clinique et biologique franche (diabète de type 2, athérosclérose).

QUAND ÉVOQUER UNE FIÈVRE INTERMITTENTE HÉRÉDITAIRE ?

Toutes ces maladies sont des maladies rares, exception faite de la fièvre méditerranéenne familiale, fréquente dans de nombreuses populations originaires du pourtour méditerranéen Cinq éléments doivent permettre de faire évoquer ce diagnostic en présence d'accès fébriles inexpliqués survenus dès l'enfance ou l'adolescence :

— l'accès fébrile est stéréotypé et s'accompagne de douleurs abdominales, de signes articulaires ou musculaires, de signes cutanés pour les plus fréquents. Chez l'enfant il faut parvenir à distinguer ces accès d'infections banales ;

— ces accès sont répétés, mais sans réelle périodicité (dont la présence est évocatrice chez l'enfant d'un syndrome de Marshall) ;

— l'accès s'accompagne d'une inflammation sanguine avec polynucléose neutrophile et élévation de la protéine C réactive (CRP) ;

— il existe un caractère familial de ces accès.

ASPECTS CLINIQUES SPÉCIFIQUES

FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE

Elle concerne 5 000 à 10 000 malades en France. L'accès de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) dure de 12 à 72 heures, avec une moyenne autour de 36 heures. Certains facteurs déclenchant sont reconnus tels le stress émotionnel et le changement de température

extérieure. La moitié des malades ont des prodromes quelques heures avant la survenue de l'accès : un malaise général et une gêne au futur site douloureux. La fièvre est rarement isolée, sauf chez l'enfant et, le plus souvent, il existe des signes d'inflammation aiguë d'une séreuse, par ordre de fréquence décroissante :

— le péritoine (90 p. 100) ;
— la plèvre (40 p. 100) ;
— la synoviale (30 p. 100) ;
— la vaginale testiculaire (10 p. 100) ;
— le péricarde (1 p. 100).

L'accès aigu abdominal est souvent impressionnant et, en présence d'un premier accès, la suspicion d'abdomen chirurgical peut conduire à une intervention en urgence. Les autres organes fréquemment touchés sont les articulations et la peau, notamment sous la forme d'un pseudo-érysipèle des membres inférieurs siégeant surtout en regard des chevilles. L'atteinte de l'appareil locomoteur se résume à des mono-arthrites des grosses articulations. Les manifestations chroniques sont rares : ascite et arthrite chronique destructrice (hanche et genou dans 1 p. 100 des cas). Le traitement est la colchicine à la dose quotidienne de 1 à 2,5 mg. Les biothérapies, essentiellement les inhibiteurs de l'IL-1, ont une place qui doit rester limitée aux contre-indications de la colchicine ou aux formes résistantes qui ne sont actuellement pas définies de façon consensuelle et qui sont estimées à 5 à 10 p. 100 des cas.

TRAPS

Il touche 200 malades en France. Les poussées inflammatoires du TRAPS se caractérisent classiquement par une durée de 1 à 3 semaines. Les douleurs abdominales sont au premier plan. Des lésions cutanées sont observées dans plus des trois quarts des cas. Les lésions de pseudo-cellulite, très douloureuses (car il s'agit en fait de fasciite), sont les plus spécifiques du syndrome, touchant le tronc et les membres avec un caractère migrateur de la racine vers l'extrémité. D'autres lésions, macules, plaques érythémateuses confluentes et serpigineuses existent. D'autres signes cliniques moins fréquents peuvent s'observer lors des poussées inflammatoires :

— douleur thoracique ;
— arthralgie et arthrite ;
— douleur rachidienne ;
— adénopathies satellites des lésions cutanées ;
— œdème péri-orbitaire ;
— conjonctivite aseptique.

Le traitement fait appel aux AINS, aux corticoïdes et aux anti-TNF et anti-IL-1 [1].

HIDS

Cent malades en France sont atteints. Les accès inflammatoires durent 7 jours et reviennent, assez périodiquement, toutes les 2 à 6 semaines. Ils s'accompagnent de douleurs abdominales, de diarrhées, de vomissements, d'arthralgies ou d'arthrites avec hépatosplénomégalie et d'adénopathies cervicales douloureuses.

Le traitement est mal codifié : corticoïdes, anti-TNF et simvastatine. L'anakinra semble plus intéressant comme traitement des poussées.

CRYOPYRINOPATHIES

Elles concernent 200 malades en France. Les signes focaux du dernier groupe de syndromes inflammatoires ont en commun l'urticaire. Le caractère intermittent des symptômes diminue lorsque l'on va de la forme la moins grave (l'urticaire familiale au froid) vers la forme la plus grave (le CINCA). L'urticaire de l'urticaire familiale au froid est caractérisée par sa survenue retardée de quelques heures après une exposition à une atmosphère froide, associée à des arthralgies, une conjonctivite et une fièvre modérée. Le syndrome de Muckle-Wells est défini par l'association d'une urticaire, d'une amylose essentiellement rénale et d'une surdité neurosensorielle. Des signes oculaires à type de conjonctivite, et moins souvent des arthrites, peuvent exister au cours des accès.

Le syndrome CINCA est l'une des maladies inflammatoires les plus graves de l'enfant, où le caractère intermittent des signes a pratiquement disparu. Il associe des signes cutanés, à début néonatal, articulaires et neurologiques. L'atteinte du cartilage peut conduire à une ostéo-arthropathie grave dès l'enfance. Une dysmorphie faciale, d'importance variable, donne à ces enfants une ressemblance frappante.

Le traitement de ces maladies a été transformé par les anti-IL-1.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic précis de l'une de ces quatre maladies est évoqué sur l'origine ethnique, la nature des signes cliniques qui accompagnent la fièvre au cours des accès (douleurs abdominale, articulaire, éruption,

atteinte oculaire, adénopathies) et le mode de transmission génétique (récessif ou dominant), en sachant qu'une présentation sporadique n'est pas exceptionnelle. Le diagnostic est confirmé par les données biochimiques (pour le syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D) et génétiques, avec des difficultés d'interprétation de certaines variations de séquences, qui nécessitent une rigoureuse confrontation clinico-génétique. Ainsi l'absence d'origine méditerranéenne élimine-t-elle le diagnostic de fièvre méditerranéenne familiale [3]. Les trois autres maladies sont présentes dans toutes les populations. Dans la plupart des cas, l'analyse clinique apporte des éléments solides en faveur d'une seule de ces maladies et conduit à tester en premier lieu un seul gène. L'analyse de plus de deux gènes est le plus souvent inutile [2].

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Grateau G, Duruöz MT. Autoinflammatory conditions : when to suspect ? How to treat ? Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010, *24* : 401-411.
2. Simon A, Van Der Meer JW, Vesely R et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. Rheumatology, 2006, *45* : 269-273.
3. Tchernitchko D, Moutereau S, Legendre M et al. MEFV analysis is of particular weak diagnostic value for recurrent fevers in western european caucasian patients. Arthritis Rheum, 2005, *52* : 3603-3605.

Chapitre 64

Pneumopathies infiltrantes diffuses des connectivites

Bruno Crestani

Les connectivites peuvent atteindre l'ensemble des composants du système respiratoire et entraîner :

— des *pneumopathies infiltrantes diffuses* (PID) ;

— des *hypertensions pulmonaires* ;

— des *atteintes des voies respiratoires basses* (bronchiolites, dilatations des bronches) ou *hautes* (sténoses trachéales ou bronchiques) ;

— des *atteintes directes des muscles respiratoires* ou du contrôle nerveux des muscles respiratoires responsables d'insuffisance respiratoire ;

— des *atteintes pleurales* (pleurésie, pneumothorax). Souvent, l'atteinte respiratoire n'est pas directement liée à la connectivite, mais constitue une complication de la connectivite ou de ses traitements (embolie pulmonaire, infection opportuniste, pneumopathie médicamenteuse, œdème pulmonaire cardiogénique).

Les PID peuvent être spécifiques de la connectivite et, en général, sont détectées au moment du diagnostic ou surviennent au cours de l'évolution de la maladie [1]. Plus rarement, les PID précèdent la connectivite de plusieurs mois à plusieurs années.

L'association sarcoïdose-connectivite est plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard. Dans ce cas, la sémiologie de la sarcoïdose (micronodules de distribution péribronchovasculaire, sous-pleurale et centrolobulaire ; adénopathies hilaires et médiatisnales) peut s'ajouter à celle de la connectivite.

OUTILS DU DIAGNOSTIC

IMAGERIE

Les PID sont définies par la détection d'opacités pulmonaires diffuses sur la radiographie pulmonaire. Les opacités sont au mieux précisées par la tomodensitométrie thoracique qui doit être d'une qualité irréprochable, un examen de mauvaise qualité pouvant conduire à des interprétations erronées. La tomodensitométrie doit être réalisée en inspiration profonde et comporter des coupes fines et en haute résolution [5]. Des coupes réalisées en expiration ou en procubitus sont rarement essentielles pour préciser la sémiologie. Les coupes avec injection sont nécessaires lorsque l'on souhaite analyser le médiastin et la circulation pulmonaire. Les anomalies tomodensitométriques (type et étendue des lésions) ont une valeur pronostique dans certaines connectivites.

ENDOSCOPIE BRONCHIQUE

L'endoscopie bronchique avec biopsies bronchiques, lavage broncho-alvéolaire (avec analyse microbiologique et cytologique) et, éventuellement, biopsie transbronchique et cytoponction ganglionnaire (sous écho-endoscopie) sont nécessaires au diagnostic différentiel. Elles permettent d'affirmer une hémorragie intra-alvéolaire ou une pneumopathie éosinophile (qui peuvent s'observer dans ce contexte), d'éliminer une pathologie infectieuse, de recueillir des arguments en faveur d'une pathologie environnementale (asbestose par exemple) ou médicamenteuse.

Les explorations fonctionnelles respiratoires apprécient le retentissement des lésions. La capacité vitale forcée (CVF) et la diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}), exprimées en pourcentage de la valeur prédite, sont associées au pronostic.

CLASSIFICATION ANATOMOCLINIQUE DES PID

Par analogie avec la classification des PID idiopathiques [3], on peut reconnaître dans les PID associées aux connectivites des grandes entités anatomopathologiques qui ont pu être associées à des présen-

tations radiocliniques caractéristiques, à une sensibilité variable à la corticothérapie et à un pronostic différent. On reconnaît essentiellement :

— la *pneumopathie interstitielle commune* (*usual interstitial pneumonia* [UIP]) ;
— la *pneumopathie interstitielle non spécifique* (PINS) ;
— la *pneumopathie organisée* (PO) ;
— la *pneumopathie interstitielle lymphoïde* (LIP) ;
— le *dommage alvéolaire diffus* (DAD).

Toutes ces entités peuvent être observées dans toutes les connectivites, mais certaines entités sont plus fréquemment observées dans certaines connectivites. La pratique des biopsies pulmonaires chirurgicales est exceptionnelle dans ce contexte de connectivite connue, et c'est généralement sur des données radiologiques et cliniques que les entités sont reconnues. Le tableau 64-I présente les grandes entités anatomocliniques observées au cours des connectivites.

Parfois, l'aspect anatomopathologique évoque une pneumopathie d'hypersensibilité (infiltrats inflammatoires, granulomes mal formés, prédominance centrolobulaire des lésions). Des pneumopathies éosinophiles (caractérisées par une élévation de la proportion de polynucléaires éosinophiles supérieure à 30 p. 100 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire) peuvent être observées au cours des connectivites, sans autre cause identifiée.

ATTEINTES OBSERVÉES AUX COURS DES PRINCIPALES CONNECTIVITES

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

Les PID chroniques sont rares au cours du lupus érythémateux systémique. Il s'agit alors plus souvent de PINS ou de LIP.

Les PID aiguës peuvent être révélatrices du lupus ou survenir en cours d'évolution. Il peut s'agir d'hémorragie intra-alvéolaire, de pneumonie lupique ou de pneumopathie organisée. Le diagnostic nécessite d'éliminer une pathologie infectieuse (pneumocystose en particulier), une insuffisance cardiaque gauche et une embolie pulmonaire. Le traitement associe corticoïdes, cyclophosphamide et parfois plasmaphérèses.

Tableau 64-I **Principales entités anatomocliniques observées aux cours des PID associées aux connectivites.**

Entités	**Présentation**	**Anatomopathologie**	**Tomodensitométrie**	**LBA**	**Sensibilité aux corticoïdes**	**Connectivites associées**
UIP	Chronique	Alternance de zones saines et de zones fibreuses Présence de foyers fibroblastiques Rayon de miel Pas ou peu d'inflammation	Présence de rayon de miel Prédominance sous-pleurale et postérieure des anomalies Verre dépoli limité (toujours moins que les réticulations)	Augmentation des neutrophiles et des éosinophiles	Faible ou nulle Progression vers fibrose	Toutes (PR surtout)
PINS	Subaiguë ou chronique	Homogénéité temporelle et spatiale des lésions Infiltrat inflammatoire marqué Pas ou peu de foyer fibroblastique	Verre dépoli Bronchectasies par traction Parfois, prédominance péribronchovasculaire	Augmentation des neutrophiles et des éosinophiles, parfois des lymphocytes	Variable Régression partielle ou totale, stabilisation ou progression lente vers fibrose	Toutes (Forme la plus fréquente des PID des connectivites)
PO	Aiguë ou subaiguë	Comblement des alvéoles et des canaux alvéolaires par des bourgeons constitués de cellules mésenchymateuses dans une matrice extracellulaire lâche Inflammation d'intensité variable	Opacités alvéolaires multiples, parfois migratrices Prédominance péribronchovasculaire possible	Alvéolite mixte (lymphocytes, éosinophiles, parfois mastocytes)	Importante Habituellement complète	Myopathies inflammatoires surtout (parfois associée à PINS)

(*suite*)

Tableau 64-I **Principales entités anatomocliniques observées aux cours des PID associées aux connectivites** (*suite*).

Entités	**Présentation**	**Anatomopathologie**	**Tomodensitométrie**	**LBA**	**Sensibilité aux corticoïdes**	**Connectivites associées**
LIP	Subaiguë ou chronique	Infiltrat lymphoplasmocytaire polyclonal (analyse moléculaire nécessaire)	Verre dépoli, nodules, kystes de taille variable	Lymphocytes T et B polyclonaux	Variable	Syndrome de Gougerot-Sjögren surtout (primitif ou secondaire)
DAD	Aiguë (parfois sur PID préexistante)	Exsudat alvéolaire avec membranes hyalines Infiltrat inflammatoire aigu	Verre dépoli diffus, parfois condensations	Augmentation neutrophiles	Faible ou nulle Fibrose extensive en quelques jours à semaines	Toutes (notamment PR)

DAD : dommage alvéolaire diffus ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; LIP : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PO : pneumopathie organisée ; UPI : pneumopathie interstitielle commune.

SYNDROME CATASTROPHIQUE DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides est une complication rare et grave du syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui peut s'observer dans les formes primitives ou secondaires de ce syndrome, et qui s'associe, dans 60 p. 100 des cas, à une atteinte pulmonaire, avec syndrome de détresse respiratoire aiguë, hémorragie alvéolaire, embolie pulmonaire, thrombose de l'artère pulmonaire et microthrombi pulmonaires, parfois associés. La mortalité atteint 50 p. 100, mais elle est sans doute plus faible dans les équipes entraînées. Le traitement repose sur les anticoagulants, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques ou des perfusions d'immunoglobulines.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

L'atteinte respiratoire est fréquente et polymorphe au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), un même patient ayant fréquemment différentes atteintes respiratoires : nodules rhumatoïdes parfois profus, pleurésie aiguë ou chronique, dilatation des bronches, bronchiolite constrictive et PID.

Vingt à 30 p. 100 des patients atteints de PR présentent une PID lorsque l'on réalise une tomodensitométrie thoracique. Cette PID est habituellement asymptomatique, mais progressive, et on estime que 5 à 10 p. 100 des patients présentent une PID symptomatique après 20 ans d'évolution de la PR.

La PID est associée au sexe masculin, au tabagisme, à un taux élevé d'ACPA et de facteur rhumatoïde ainsi qu'à la présence de nodules rhumatoïdes sous-cutanés.

Un tableau aigu ou subaigu de pneumopathie organisée corticosensible, caractérisée par des opacités alvéolaires parfois migratrices dans un contexte de dyspnée avec fièvre et douleur thoracique, peut précéder de quelques semaines ou de quelques mois la PR. L'apparition des arthrites inflammatoires permet le diagnostic.

Le problème essentiel chez un patient ayant une PR traitée qui développe une PID est celui de la pneumopathie infectieuse, notamment opportuniste (en particulier pneumocystose et tuberculose), et de la pneumopathie médicamenteuse iatrogène. Dans ce dernier cas, le méthotrexate est le médicament le plus souvent incriminé, mais le léflunomide, les anti-TNF, le rituximab, seuls ou associés, sont parfois en cause. Une PID préexistante est une circonstance favorisante mais le risque pour un patient demeure très faible, inférieur à 1 p. 100. Il est de règle de réaliser une radiographie pulmonaire avant d'initier un traitement par méthotrexate.

Une PID chronique au cours de la PR est rarement iatrogène. L'UIP semble aussi fréquente que la PINS. Le pronostic est moins bon lorsque la tomodensitométrie évoque une UIP (présence de rayon de miel, verre dépoli modéré ou absent). Le traitement des PID chroniques progressives au cours de la PR est mal défini. Certains proposent d'utiliser du cyclophosphamide dans les formes évolutives.

SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE

La PID est très fréquente au cours de la sclérodermie systémique (ScS). Des tomodensitométries systématiques détectent des anomalies interstitielles chez près de 50 p. 100 des patients ayant une radiographie normale, mais 10 p. 100 des patients environ développent une fibrose pulmonaire responsable d'insuffisance respiratoire. La fibrose pulmonaire est maintenant la première cause de décès de la ScS avant l'hypertension pulmonaire. La PID s'observe généralement dans les premières années de la maladie, mais peut se développer tardivement. La pneumopathie infiltrante diffuse peut s'observer dans toutes les formes de ScS, mais elle est plus fréquente chez les patients avec atteinte cutanée diffuse ou en association à des anticorps antitopoisomérase I. Une hypertension pulmonaire peut être associée à la PID. Dans ce cas, le pronostic est particulièrement mauvais.

La PID est habituellement une *pneumopathie interstitielle non spécifique*. La tomodensitométrie montre des plages de verre dépoli prédominant dans les lobes inférieurs avec, d'emblée ou secondairement, des bronchectasies par traction, voire des images en rayon de miel. L'étendue des lésions à la tomodensitométrie et le degré de diminution de la CVF et de la DL_{CO} ont une valeur pronostique. Les résultats du lavage broncho-alvéolaire n'ont pas d'intérêt pour le pronostic ou pour la décision thérapeutique.

Le traitement repose sur le cyclophosphamide dans les formes évolutives, mais l'effet est transitoire et nécessite un traitement d'entretien.

MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Parmi les myopathies inflammatoires, seule la polymyosite (PM) et la dermatomyosite (DM) peuvent s'accompagner de PID. La PID est volontiers révélatrice de la maladie [2]. Dans certains cas, on n'observe pas d'atteinte musculaire malgré une recherche extensive. C'est particulièrement le cas lorsqu'il existe un anticorps anti-ARNt synthétase (anti-Jo1, anti-PL7 et anti-PL12 sont les plus fréquents), qui est souvent associé à une PID. La PID peut prendre différents

aspects, mais la forme habituelle est celle d'une PINS avec une composante de pneumopathie organisée. La présentation est habituellement subaiguë, évoluant sur quelques semaines, volontiers fébrile. La tomodensitométrie thoracique montre des opacités en verre dépoli, des plages de condensation sous-pleurale ou péribronchovasculaire et parfois des signes de fibrose (réticulations et bronchectasies par traction). L'évolution sous corticoïdes est habituellement favorable avec une régression partielle ou totale des lésions. Près de 30 p. 100 des patients développent des lésions de fibrose malgré le traitement. Parfois la PID est aiguë (hémorragie intra-alvéolaire et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) ou chronique, d'installation insidieuse ou asymptomatique découverte sur une tomodensitométrie.

La dyspnée chez un patient ayant une myosite inflammatoire doit faire discuter d'autres diagnostics : dans ce contexte, en particulier une insuffisance cardiaque, la pneumopathie d'inhalation par atteinte des muscles pharyngolaryngés, un dysfonctionnement des muscles respiratoires et une infection opportuniste. Le pneumothorax et le pneumomédiastin sont particulièrement fréquents dans cette population pour des raisons obscures.

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Une atteinte pulmonaire symptomatique affecte 5 à 10 p. 100 des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) [4]. Il s'agit soit d'une PID, soit d'une atteinte bronchique, les autres atteintes étant rares (hypertension pulmonaire, dysfonctionnement diaphragmatique, pleurésie lymphocytaire).

Les PID sont de nature variée. La PINS est la forme la plus fréquente. L'évolution est habituellement lente mais peut conduire à une fibrose pulmonaire terminale. Dans ce cas, un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs peut être proposé (cyclophosphamide, azathioprine et éventuellement rituximab). La LIP s'observe électivement au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le diagnostic de LIP nécessite une biopsie pulmonaire chirurgicale et une analyse moléculaire de l'échantillon pulmonaire afin de la différencier d'un lymphome. Il est également nécessaire d'écarter un syndrome d'hyper-IgG_4. Des kystes pulmonaires de taille variable, jusqu'à plusieurs centimètres, peuvent s'observer au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, avec ou sans LIP. Leur mécanisme reste mal compris. Au maximum, ils peuvent entraîner une destruction pulmonaire responsable d'une insuffisance respiratoire. Les kystes sont parfois associés à des nodules, parfois calcifiés. Dans ce cas, il a été décrit des dépôts amyloïdes et des lymphomes B intrapulmonaires.

CONNECTIVITE MIXTE

Une PID est fréquemment observée au cours des connectivites mixtes, parfois associée à une hypertension pulmonaire. Il s'agit, le plus souvent, d'une PINS.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A et al. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. Clin Chest Med, 2012, *33* : 123-149.
2. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies : what progress has been made in the past 35 years ? Chest, 2010, *138* : 1464-1474.
3. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Rev Mal Respir, 2004, *21* : 299-318
4. Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H et al. Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Mal Respir, 2007, *24* : 535-551.
5. Jawad H, Chung JH, Lynch DA, Newell JD Jr. Radiological approach to interstitial lung disease : a guide for the nonradiologist. Clin Chest Med, 2012, *33* : 11-26.

Chapitre 65

Maladie de Fabry

Olivier Lidove

La maladie de Fabry doit être considérée comme une maladie systémique. Sa reconnaissance est importante car il existe un traitement enzymatique substitutif disposant d'une AMM européenne depuis 2001.

La maladie de Fabry est une sphingolipidose réputée rare, avec une prévalence estimée à 1 pour 40 000 naissances (OMIM 301500). La sémiologie était globalement assez mal connue jusqu'à il y a quelques années et est de mieux en mieux précisée.

Lorsque l'on considère le métabolisme des glycosphingolipides, trois pathologies non exceptionnelles sont à considérer chez l'adulte :

— la maladie de Gaucher ;

— le déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick de type B) ;

— la maladie de Fabry.

Le déficit biochimique dans la maladie de Fabry concerne l'α-galactosidase A, qui clive normalement le globotriaosylcéramide avec dégradation de céramide. En cas de déficit en α-galactosidase A, le globotriaosylcéramide (Gb3), ou céramide trihexoside (CTH) s'accumule. Le gène est situé sur le chromosome X en position Xq22.2.

SÉMIOLOGIE

La sémiologie de la maladie de Fabry est importante à connaître lorsque l'on considère que le délai entre le premier symptôme et le diagnostic de Fabry est en moyenne de 17 ans chez l'homme et de plus de 15 ans chez la femme.

Tableau 65-I **Apparition schématique des symptômes au cours de la maladie de Fabry.**

0-20 ans	20-30 ans	Après 30 ans
Acroparesthésies, crises douloureuses	Acroparesthésies, crises douloureuses	Acroparesthésies, crises douloureuses
Angiokératomes	Angiokératomes	Angiokératomes
Anomalies de la sudation	Anomalies de la sudation	Anomalies de la sudation
Cornée verticillée	Cornée verticillée	Cornée verticillée
Troubles digestifs	Troubles digestifs	Troubles digestifs
	Protéinurie	Insuffisance rénale
		Baisse de l'audition
		Atteinte neurologique centrale
		Atteinte cardiaque

On peut schématiquement distinguer trois phases de la maladie (Tableau 65-I). La description qui suit concerne les hommes. L'ensemble des symptômes décrits peut également concerner la femme. En général, les symptômes sont décalés dans le temps d'environ 10 ans avec un âge plus tardif d'apparition chez la femme.

À la phase précoce, entre 0 et 20 ans, les principaux symptômes sont les *douleurs des extrémités*, très invalidantes, parfois aggravées par l'exposition au chaud ou la fièvre. L'intensité de ces douleurs peut parfois pousser certains patients au suicide. Il s'agit du maître symptôme, avec l'existence fréquente d'une discordance entre un examen clinique assez pauvre et des douleurs très intenses. À ces douleurs peuvent être associés un acrosyndrome et des symptômes digestifs à type de douleurs abdominales ou de satiété précoce.

Le deuxième symptôme évocateur de la maladie à cette phase précoce est l'existence d'*angiokératomes*, lésions violacées, parfois hyperkératosiques, maculopapuleuses, classiquement disposées en « caleçon », mais des localisations à distance et en particulier muqueuses doivent être recherchées. Ces lésions ne s'effacent peu ou pas à la vitropression et ne sont pas prurigineuses. Des télangiectasies peuvent être associées.

Le troisième symptôme classique est l'*hypohidrose*, ou hyposudation, prédominant classiquement en région axillaire et rendant compte de l'intolérance à l'effort et à la chaleur fréquente chez les patients.

Le quatrième symptôme à connaître à cette phase et ayant un intérêt pour le diagnostic, en particulier chez la femme, est la *cornée verticillée*, aspect tourbillonnant de la cornée, au mieux visible avec un examen à la lampe à fente. Cette dystrophie ne retentit en général pas sur l'acuité visuelle. Un tel aspect peut être constaté en cas de prise chronique d'antipaludéens de synthèse ou d'amiodarone.

Entre 20 et 30 ans apparaît en général une protéinurie, parfois associée à une hyperfiltration glomérulaire. A ce stade, les acroparesthésies peuvent diminuer spontanément en fréquence et en intensité.

Après 30 ans, trois complications majeures peuvent survenir à savoir : accident vasculaire cérébral du sujet jeune, néphropathie glomérulaire et atteinte cardiaque. Les accidents vasculaires cérébraux sont classiquement en territoire vertébrobasilaire, la plupart du temps ischémiques, majoritairement de type lacunaire, souvent récidivants. La néphropathie glomérulaire est exceptionnellement associée à un syndrome néphrotique. On peut retenir de façon schématique qu'en l'absence de traitement spécifique, 50 p. 100 des patients masculins seront dialysés à l'âge de 50 ans. La principale atteinte cardiaque est une cardiomyopathie hypertrophique. L'existence d'un cœur épais sans cause évidente doit faire évoquer la possibilité d'une maladie de Fabry. Les autres atteintes cardiaques sont des valvulopathies, des troubles du rythme et de la conduction. Un espace PR court est évocateur du diagnostic. En raison de ces trois dernières atteintes, cérébrovasculaires, rénales et cardiaques, le décès survient en moyenne chez l'homme à 58 ans en l'absence de traitement.

Des formes limitées au cœur ou aux reins ont été décrites. En réalité, il existe probablement un continuum sémiologique entre ces « variants cardiaques ou rénaux » et les formes classiques de la maladie décrites précédemment.

D'autres atteintes ont été plus récemment décrites, à savoir : cataracte spécifique, surdité de perception bilatérale, lymphœdème primitif des membres inférieurs, ostéoporose multifactorielle et ostéonécroses, syndrome obstructif non lié au tabac et atteintes psychiatriques.

Bien que la maladie de Fabry soit une maladie liée à l'X, les femmes ne sont pas seulement vectrices, mais bien atteintes par la maladie à des degrés divers. L'espérance de vie en l'absence de traitement est d'environ 75 ans. Le phénotype est très variable d'une femme hétérozygote à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La sévérité est variable sur les organes cibles chez une même femme, cela étant lié au phénomène de lyonisation, inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Fabry doit être effectué chez l'homme par un dosage enzymatique de l'α-galactosidase A dans les leucocytes, celui-ci retrouvant classiquement un taux effondré ou très bas d'enzyme. L'analyse génétique est essentielle pour l'enquête génétique dans la famille. Ce diagnostic biochimique n'est pas fiable chez la femme puisque 40 p. 100 des femmes atteintes de maladie de Fabry ont un dosage enzymatique normal. Il est donc nécessaire de confirmer un diagnostic de maladie de Fabry chez la femme par un diagnostic génétique avec recherche de la mutation. Celui-ci nécessite le consentement de la personne, comme toute analyse génétique.

TRAITEMENT

Bien qu'il existe à ce jour deux traitements enzymatiques substitutifs différents pour traiter les patients atteints de maladie de Fabry, le traitement symptomatique est toujours à l'ordre du jour. Les douleurs des extrémités sont traitées au mieux par les médicaments actifs sur les douleurs neuropathiques, parfois associées. Les angiokératomes peuvent être traités par du laser. En cas de protéinurie abondante, un inhibiteur de l'enzyme de conversion sera prescrit. Un anti-agrégant plaquettaire est nécessaire en cas d'atteinte vasculaire. En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, la dialyse et la transplantation rénale doivent être envisagées. Le soutien psychologique est souvent important pour cette maladie chronique à transmission génétique. Dans cet ordre d'idée, le recours à une assistante sociale est souvent nécessaire. La prise en charge à 100 p. 100 est justifiée pour cette maladie génétique (17e maladie dans le registre des maladies avec exonération du ticket modérateur).

Deux traitements enzymatiques substitutifs existent depuis 2001 : algasidase alpha (Replagal®) et algasidase bêta (Fabrazyme®).

À ce jour, le traitement enzymatique substitutif n'a pas montré de preuve d'efficacité sur le système nerveux central en prévention des accidents vasculaires cérébraux. Une stabilisation de la fonction rénale peut être attendue en cas d'instauration précoce du traitement couplé à une néphroprotection. Il existe une diminution de la masse du ventricule gauche sous traitement enzymatique substitutif. En revanche, on ne sait pas si cette diminution de l'épaisseur myocardique permettra une moindre fréquence de l'implantation des pacemakers ou des morts subites. Enfin, il n'y a pas à ce jour d'effet démontré sur la survie des patients.

L'utilisation de molécules chaperonnes, visant à stabiliser l'enzyme résiduelle, est envisageable à l'avenir.



CONCLUSION

La maladie de Fabry doit donc être considérée comme une maladie systémique, de transmission liée à l'X. L'expressivité de la maladie est très variable d'un patient à l'autre. Les femmes sont parfois sévèrement atteintes. Le diagnostic est encore fait trop tardivement. La découverte d'un cas index nécessite une enquête généalogique.

Chapitre 66

Maladie de Gaucher

Nadia Belmatoug et Olivier Lidove

Les maladies lysosomiales sont des affections liées à des erreurs innées du métabolisme, leur prévalence est d'environ 1 pour 5 000 naissances. Les lysosomes sont des organites subcellulaires délimités par une membrane. Ils contiennent de nombreuses enzymes impliquées dans la digestion cellulaire et, en particulier, dans le catabolisme des molécules complexes : glycolipides, glycoprotéines et mucopolysaccharides. Le déficit d'une enzyme lysosomiale entrave la dégradation de ces molécules, provoque leur accumulation dans les lysosomes et crée des anomalies métaboliques perturbant le fonctionnement cellulaire. Il existe une cinquantaine de maladies lysosomiales.

La maladie de Gaucher décrite par un médecin français, Philippe Charles-Ernest Gaucher, dans sa thèse publiée en 1882 *De l'épithélioma primitif de la rate*, est la plus fréquente des maladies lysosomiales, avec une prévalence en France de 1 pour 140 000 habitants (probablement sous-estimée).

Depuis 1991, le traitement enzymatique substitutif (alglucérase puis imiglucérase) administré en perfusion intraveineuse est disponible. Ce traitement bien toléré est efficace sur la plupart des symptômes de la maladie. Deux autres enzymothérapies sont actuellement disponibles : la velaglucérase alpha (AMM européenne) et la taliglucérase alpha (ATU de cohorte depuis 2011).

Le miglustat, inhibiteur du substrat, administré per os, est disponible depuis 2004. Il est indiqué dans les formes modérées de la maladie chez les patients refusant les perfusions. Sa tolérance et son efficacité à long terme sont en cours d'évaluation.

PHYSIOPATHOLOGIE

Lorsque les globules rouges et les globules blancs sénescents arrivent en fin de vie, leurs membranes sont dégradées. Le renouvellement des membranes cellulaires est la principale source de glucosylcéramide dégradé par la glucocérébrosidase en glucosyl et céramide dans les lysosomes.

La maladie de Gaucher se caractérise par le déficit en glucocérébrosidase qui provoque l'accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des macrophages. Ces macrophages adoptent une morphologie caractéristique : les « cellules de Gaucher » sont volumineuses, leur noyau est excentré, leur cytoplasme a un aspect granulaire en papier froissé et en « bulbe d'oignon ». Ces cellules sont localisées dans tous les organes où les macrophages sont habituellement présents, en particulier la rate, les sinusoïdes du foie et la moelle osseuse.

Les cellules de Gaucher sont des macrophages activés qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL-1, IL-6, IL-10), le TNF-α et le M-CSF.

Ces perturbations provoquent des lésions cellulaires et tissulaires aboutissant parfois à des lésions irréversibles entraînant une diminution de fonction de l'organe envahi par ces cellules.

L'IL-6 est probablement responsable de la stimulation de la résorption osseuse et de l'altération de la formation osseuse, entraînant une ostéopénie. L'IL-10 inhibe l'activité des ostéoblastes et la minéralisation osseuse. L'lL-6 est incriminée dans l'augmentation du taux sérique des immunoglobulines et dans le risque accru de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), de myélome (RR : 5,6) et d'hémopathie au cours de la maladie de Gaucher.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

Le gène codant la glucocérébrosidase a été cloné, il est situé sur le bras court du chromosome 1. Plus de 300 mutations sont connues à ce jour. La maladie de Gaucher est pan-ethnique. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif. Les mutations les plus fréquentes sont N370S, L444P, IVS2 et 84GG. La mutation N370S à l'état homozygote exclut toute atteinte neurologique. La mutation L444P à l'état homozygote annonce une forme neurologique.

Des facteurs épigénétiques proches du gène de la glucocérébrosidase nécessitent d'être identifiés pour comprendre les variations

phénotypiques dans cette maladie dont le mode de début et l'évolution sont très hétérogènes.

MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 1

Elle se caractérise par son extrême hétérogénéité. Certaines formes sont très symptomatiques dès l'enfance alors que d'autres restent très peu symptomatiques jusqu'à un âge avancé. L'âge des premières manifestations cliniques est de 17 ans en moyenne.

SIGNES CLINIQUES

La splénomégalie est constante, elle peut atteindre plusieurs kilogrammes. Des douleurs aiguës de l'hypocondre gauche, d'intensité variable sont liées à des infarctus spléniques qui provoquent à terme des lésions de fibrose, cicatricielles, irréversibles. Les ruptures de rate sont exceptionnelles.

L'hépatomégalie est généralement moins importante que la splénomégalie. Des douleurs de l'hypocondre droit également liées à des infarctus hépatiques sont responsables de fibrose, évoluant vers la cirrhose avec hypertension portale compliquée d'ascite, et de varices œsophagiennes avec insuffisance hépatocellulaire à un stade tardif.

Une cholestase modérée est présente dans 60 p. 100 des cas. La cytolyse est plus rare, elle annonce généralement l'évolution vers la fibrose.

L'hépatosplénomégalie, lorsqu'elle est majeure, provoque une distension abdominale, entraînant des douleurs plus chroniques.

Les lésions cicatricielles associées à des amas de cellules de Gaucher agencées sous forme pseudo-tumorale sont parfois responsables de nodules hépatiques ou spléniques.

Les lithiases biliaires sont fréquentes (30 à 50 p. 100) dans la maladie de Gaucher.

La splénomégalie entraîne un hypersplénisme.

L'anémie, généralement modérée, est rarement inférieure à 7-8 g/dl, elle provoque une asthénie, une pâleur et une dyspnée d'effort.

La leucopénie est rarement inférieure à 2 000/mm^3. Une diminution du chimiotactisme des polynucléaires serait la cause d'une susceptibilité aux infections qui compliquent les formes sévères de la maladie.

La thrombopénie est rarement inférieure à 30 000/mm^3. Elle provoque une épistaxis, des gingivorragies, des hématomes lors de traumatismes minimes et des hémorragies plus graves au cours d'interventions chirurgicales ou en post-partum.

Les cellules de Gaucher sont présentes dans les ganglions qui ne sont toutefois pas augmentés de volume.

ATTEINTES OSSEUSES

Elles sont la cause de douleurs, de complications orthopédiques et d'une impotence fonctionnelle, qui altèrent la qualité de vie des patients.

Les crises douloureuses osseuses sont liées aux infarctus osseux et aux ostéonécroses aseptiques. Elles sont souvent intenses, entraînant une impotence fonctionnelle totale justifiant l'hospitalisation. Sur un os long, l'aspect peut être inflammatoire, chaud. L'association à un décalage thermique, à une discrète hyperleucocytose et à un syndrome inflammatoire modéré peut faire suspecter une infection osseuse. Ces infarctus osseux révèlent souvent la maladie chez les enfants et les adolescents. Le risque est d'effectuer une biopsie osseuse qui peut se compliquer d'infections iatrogènes, en particulier à germes anaérobies.

Imagerie osseuse

Radiographies standard

Le trouble du remodelage osseux provoque la déformation en flacon d'Erlenmeyer : aspect élargi des métaphyses fémorales inférieures et tibiales supérieures avec amincissement de la corticale, présent chez 80 p. 100 des patients.

L'infiltration osseuse entraîne une ostéoporose localisée ou plus diffuse, en particulier au rachis, parfois compliquée de fractures vertébrales.

Les ostéonécroses aseptiques sont localisées préférentiellement aux têtes fémorales, mais également humérales, aux condyles fémoraux et sur les plateaux tibiaux. Elles évoluent vers une arthrose secondaire, justifiant à terme la mise en place de prothèses qui se compliquent parfois de descellement en rapport avec la mauvaise qualité de l'os.

Les lésions hétérogènes comportant des images lytiques associées à des lésions d'ostéosclérose avec liseré serpigineux composé de calcifications sont secondaires aux infarctus osseux.

Les lésions lytiques parfois volumineuses, en particulier sur les os longs avec amincissement de la corticale, peuvent se compliquer de fractures pathologiques.

Les ostéomyélites chroniques et les infections de prothèse totale sont exceptionnelles dans la maladie de Gaucher.

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est la méthode la plus fine pour apprécier l'ancienneté et la diffusion des lésions. Elle évalue l'intensité de l'infiltration par les cellules de Gaucher, en particulier au rachis et aux fémurs. L'infiltration se manifeste par une diminution de la graisse médullaire donnant un hyposignal en T1 et en T2.

Scintigraphie osseuse

Elle détermine la diffusion des lésions en particulier lorsqu'elles sont atypiques (crâne, pieds, humérus).

Ostéodensitométrie osseuse

Elle révèle généralement une diminution de masse osseuse au rachis et aux fémurs.

AUTRES ATTEINTES

Asthénie

L'asthénie est fréquente ; elle est souvent constatée, indépendamment d'une anémie ou de complications osseuses sévères. Elle est probablement liée à la sécrétion de TNF-α.

Retard pubertaire et de croissance

Le retard pubertaire et de croissance est fréquent. La taille normale est atteinte plus tardivement. À l'âge adulte, la taille est cependant quasiment normale chez la plupart des patients. L'amaigrissement et l'amyotrophie constatés dans les formes plus sévères de la maladie sont liés à l'augmentation du métabolisme énergétique due à l'activité de la maladie.

En dehors des épisodes de crises douloureuses osseuses ou de surinfection, il n'y a pas de fièvre dans la maladie de Gaucher. Les macrophages sont activés, mais il n'y a pas de traduction clinique de type hémophagocytose.

Pigmentation cutanée

Dans les formes évoluées, il existe parfois une pigmentation cutanée jaune brunâtre, souvent située à la face antérieure des jambes.

Atteintes pulmonaires et cardiaques

L'atteinte pulmonaire est rare. Les macrophages peuvent s'accumuler dans le tissu interstitiel pulmonaire, provoquant une fibrose pulmonaire irréversible.

Les fractures vertébrales multiples associées à une volumineuse hépatosplénomégalie peuvent entraîner un syndrome restrictif.

L'hypertension pulmonaire est une complication grave. Elle est secondaire à l'atteinte interstitielle ou au syndrome hépatopulmonaire ou portopulmonaire conséquence de la cirrhose. L'hypertension artérielle pulmonaire est plus fréquente chez les femmes splénectomisées.

L'atteinte cardiaque de type cardiomyopathie hypertrophique est exceptionnelle. Les atteintes rénales, digestives, les tumeurs des parties molles et les atteintes ophtalmologiques sont exceptionnelles.

Atteintes neurologiques

Il est maintenant démontré que la maladie de Gaucher de type 1 peut se compliquer de maladie de Parkinson, avec atteinte des noyaux gris centraux dans le cadre des synucléopathies.

Des neuropathies périphériques ont été décrites.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

Dosage enzymatique

La méthode la plus simple est le dosage de l'activité glucocérébrosidase dans les leucocytes du sang périphérique. Les cultures de fibroblastes obtenus sur biopsie cutanée peuvent également être utilisées. Les patients atteints de maladie de Gaucher ont habituellement une activité enzymatique inférieure ou égale à 30 p. 100 de l'activité normale. Le taux d'activité enzymatique n'est pas parallèle à la gravité clinique.

Les leucocytes des sujets hétérozygotes ont une activité qui est égale à la moitié de l'activité enzymatique des sujets normaux. Il existe donc un chevauchement entre les valeurs inférieures à la normale des sujets atteints et les valeurs retrouvées chez les hétérozygotes non malades.

Myélogramme

Le myélogramme visualise la cellule de Gaucher qui permet le diagnostic. Cet examen reste encore largement effectué, en particulier

lorsque les patients sont hospitalisés en hématologie pour une splénomégalie avec thrombopénie car les résultats sont obtenus rapidement.

La cellule de Gaucher peut se confondre avec des cellules de « pseudo-Gaucher » rencontrées dans certaines leucémies myéloïdes chroniques et au cours du myélome.

ANOMALIES BIOLOGIQUES ET MARQUEURS BIOCHIMIQUES

L'*hypergammaglobulinémie polyclonale* entre 15 et 20 g/l est fréquente. La protéine C réactive est normale. Les troubles de la coagulation compliquent habituellement les volumineuses splénomégalies. Des carences en folates, en vitamine B_{12} et en vitamine D ont été rapportées.

Les *macrophages* activés sécrètent des enzymes lysosomiales dont les taux sériques sont augmentés.

Les taux de *chitotriosidase* augmentent de 20 à 600 fois la normale. Cependant, son utilisation est limitée par son absence dans 5 à 6 p. 100 de la population générale qui n'a pas d'activité chitotriosidase par manque d'allèle de ce gène. Son taux est également élevé dans d'autres maladies lysosomiales avec surcharge macrophagique (mucopolysaccharidoses, maladies de Niemann-Pick A et B liées à un déficit en sphingomyélinase acide). Ce marqueur est intéressant pour suivre l'activité de la maladie sous traitement.

Les *phosphatases* acides tartrates résistantes sont élevées.

L'*enzyme de conversion* est synthétisée par les cellules de Gaucher. Son taux est élevé chez les patients non traités, mais les taux sont variables.

La *ferritine* est élevée, parfois à des taux très importants, en particulier chez les patients splénectomisés et ayant une maladie symptomatique depuis plusieurs années.

La *chimiokine CCL18/PARC* est élevée ; elle est intéressante à doser notamment chez les patients déficitaires en chitotriosidase.

TRAITEMENT

L'alglucérase (Cérédase®), issue de placenta humain, n'est plus utilisé en France depuis novembre 1996. L'imiglucérase (Cérézyme®) est un analogue de la β-glucocérébrosidase, l'enzyme recombinante. La production se fait grâce à l'utilisation de cellules de hamsters chinois (cellules CHO). L'enzyme se fixe sur les récepteurs des mannoses du macrophage, elle est ensuite internalisée pour pénétrer dans les lyso-

somes. Deux autres enzymothérapies sont disponibles, commercialisées de façon plus récente.

Les doses administrées varient entre 15 et 60 u/kg tous les 14 jours en perfusion intraveineuse en hospitalisation de jour ou à domicile. L'amélioration est en général rapide avec disparition de l'asthénie en 3 à 6 mois. L'hépatosplénomégalie diminue. Les douleurs osseuses s'atténuent pour disparaître chez la plupart des patients. Cependant, des événements osseux peuvent survenir sous enzymothérapie chez certains patients, notamment chez les femmes enceintes.

Les anomalies radiologiques liées à aux lésions irréversibles de type ostéosclérose et infarctus osseux persistent. Le traitement doit être administré avant l'apparition de ces lésions irréversibles.

Des essais sont en cours pour apprécier l'efficacité de la baisse des doses et de l'augmentation de l'intervalle entre chaque perfusion pour améliorer la qualité de vie des patients (toutes les 3 semaines ou tous les mois).

Les effets secondaires sont rares : malaise, hypotension, urticaire. Les réactions anaphylactiques sont exceptionnelles.

Le miglustat (Zavesca®) administré per os est un inhibiteur de substrat. Il inhibe la synthèse de glucosylcéramide. Il est indiqué dans les formes modérées de maladie de Gaucher de type 1, chez les patients qui ont une intolérance ou qui refusent les perfusions. Son efficacité, moins importante que les enzymothérapies, semble retardée dans le temps. Les effets secondaires (diarrhée, amaigrissement, polyneuropathie, tremblements) nécessitent une surveillance.

Des études sont en cours pour apprécier l'efficacité de ce traitement dans le maintien de la stabilisation de la maladie en relais d'un traitement par enzymothérapie.

Le conseil génétique doit faire partie de la prise en charge initiale de la maladie.

La splénectomie n'est indiquée que de façon exceptionnelle : rate qui reste volumineuse, avec thrombopénie, malgré plusieurs années de traitement.

MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 2

C'est la forme la plus sévère de la maladie de Gaucher. En plus de l'hépatosplénomégalie avec anémie et thrombopénie, les signes neurologiques sont présents dès les 6 premiers mois : opisthotonos, apraxie oculomotrice, strabisme et atteinte pyramidale. La détérioration est rapide et le décès survient avant l'âge de 3 ans.

MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 3

L'incidence est de 1 pour 200 000. La maladie peut débuter dans l'enfance ou l'adolescence par des signes neurologiques : myoclonies, comitialité, apraxie oculomotrice, retard mental, hépatosplénomégalie et atteintes osseuses parfois peu sévères. Les formes sévères comportent des infiltrats pulmonaires et peuvent se compliquer de cirrhose avec des varices œsophagiennes.

Les patients décèdent de complications neurologiques : démence progressive et épilepsie myoclonique avant la troisième décennie. Le traitement enzymatique substitutif, efficace sur l'atteinte systémique, peut dans certains cas stabiliser la maladie neurologique.

Chapitre 67

Pseudo-xanthome élastique

Denis Wahl, Stéphane Zuily
et Shirine Mohamed

Le pseudo-xanthome élastique (PXE) est une maladie systémique constitutionnelle autosomique et récessive déterminée par des mutations causales du gène *ABCC6* (cassette ATP) exprimé dans le foie, le rein et également dans la peau, l'œil et les artères.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 1 pour 25 000 et 1 pour 100 000. Une prédominance féminine a été rapportée (sex-ratio de deux femmes pour un homme).

PATHOGÉNIE

Le PXE est caractérisé par une fragmentation et la calcification des fibres élastiques dans la peau, la rétine (membrane de Bruch) et les vaisseaux. La maladie est le plus souvent diagnostiquée dans la deuxième décennie.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

SIGNES CUTANÉS

L'atteinte cutanée, souvent révélatrice, est caractérisée par des pseudo-xanthomes (papules jaunes, volontiers confluentes, débutant sur le cou et atteignant les zones de plis (aisselles, plis inguinaux et poplités). La perte d'élasticité de la peau occasionne l'aspect caractéristique de drapé axillaire.

SIGNES OPHTALMOLOGIQUES

L'atteinte ophtalmologique prend initialement un aspect en « peau d'orange », puis les déchirures de la membrane de Bruch donnent l'aspect caractéristique de stries angioïdes visibles à l'examen du fond d'œil et confirmées à l'angiographie à la fluorescéine. Ces lésions sont souvent compliquées par l'apparition de néovaisseaux responsables d'hémorragies.

ATTEINTE ARTÉRIELLE

Les lésions artérielles sont très lentement progressives et peuvent parfois faire l'objet de diagnostics rétrospectifs (claudication intermittente dès l'enfance). L'atteinte artérielle des membres peut concerner autant les membres supérieurs que les membres inférieurs (claudication intermittente). La prise tensionnelle aux membres supérieurs peut être sous-évaluée.

L'atteinte coronarienne est souvent diagnostiquée avant 50 ans, parfois sa survenue est asymptomatique. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est également augmentée.

Les facteurs de risque classiques (tabac, diabète, hypertension, hypercholestérolémie, obésité) peuvent avoir un impact sur la survenue et la sévérité des manifestations artérielles ischémiques.

MALFORMATIONS VASCULAIRES

La survenue d'anévrysmes ou de dissections des artères périphériques ou intracrâniennes est assez rare mais la possibilité d'hémorragies intracrâniennes a été évoquée.

Les saignements les plus fréquents sont oculaires (*voir* plus haut, « Signes ophtalmiques ») ou digestifs. Ces derniers sont dus à des malformations artérielles sous-muqueuses dont les fibres élastiques sont fragmentées, pouvant se rompre.

AUTRES ATTEINTES

D’autres atteintes ont été rapportées, mais sont plus rares : atteinte valvulaire cardiaque, hypertension artérielle et méno-métrorragies.

SIGNES BIOLOGIQUES

Les investigations biologiques ne montrent pas de caractéristiques particulières (absence de syndrome inflammatoire ou d’anomalie de l’hémogramme).

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES

L’étude du gène *ABCC6* permet de caractériser le génotype. La mutation R1141X est l’une des plus fréquentes et volontiers associée aux complications vasculaires.

EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

- Examens dermatologique, biopsie cutanée.
- Examen du fond d’œil, angiographie à la fluorescéine.
- Explorations ultrasoniques artérielles des membres supérieurs et inférieurs, des artères à destination encéphalique et des artères rénales et digestives.
- Échographie cardiaque, scintigraphie myocardique.
- Angioscanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Angio-IRM des vaisseaux intracrâniens.

TRAITEMENT

En l’absence de traitement spécifique, il faut contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels et éviter les œstroprogestatifs.

La surveillance ophtalmologique et vasculaire est systématique.

Les antithrombotiques sont à proposer avec prudence en raison des risques hémorragiques et ne sont pas proposés en prophylaxie primaire

des événements cardiovasculaires. La prescription de statines est empirique et à discuter au cas par cas, sauf indication conventionnelle.

Le traitement des lésions ophtalmologiques potentiellement hémorragiques fait appel aux traitements laser ou aux injections d'agents anti-angiogéniques.

La rééducation vasculaire supervisée peut être proposée en cas de claudication. Un soutien psychologique et un conseil génétique peuvent être proposés.

Chapitre 68

Œdèmes angioneurotiques et angiœdèmes

Laurence Bouillet

DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Un *angiœdème* est une infiltration liquidienne localisée des tissus sous-cutanés et/ou sous-muqueux. Cela élimine toutes les infiltrations de substance inerte (tophus, amylose, myxœdème), les infiltrations granulomateuses (sarcoïdose, syndrome de Melkersson-Rosenthal) et de cellules malignes (lymphome). C'est un œdème non inflammatoire qui est localisé. Il faut savoir éliminer les œdèmes diffus qui apparaissent localisés par la pesanteur ou des contraintes mécaniques. L'angiœdème apparaît de manière brutale et disparaît totalement entre les crises qui durent au maximum 7 jours. Il peut être récurrent. L'angiœdème, lorsqu'il survient dans les zones où les tissus sont lâches (visage, mains, organes génitaux…), est très déformant (Figure 68-1). Le terme d'angiœdème ne préjuge en rien de l'étiologie, tout comme le terme d'œdème de Quincke qui n'est que le synonyme d'angiœdème cervicofacial. La prévalence de l'angiœdème (toutes causes confondues) est évaluée à 0,05 p. 100 dans la population générale.

L'angiœdème est causé par l'augmentation brutale et localisée de la perméabilité vasculaire. Cette augmentation est secondaire au relargage de substances diverses, dont les plus fréquentes sont issues des mastocytes (histamine, leucotriènes…). Dans de rares cas, il peut s'agir de bradykinine.

Ces protéines, en se fixant sur des récepteurs spécifiques vasculaires, dissocient les jonctions serrées situées entre les cellules vasculaires



Figure 68-1 **Œdème déformant de la face, de la couleur de la peau, sans prurit.** Aspect typique d'angiœdème. Cet aspect ne préjuge en rien de la cause de l'angiœdème.

endothéliales (dont la VE-cadhérine) et favorisent le passage de liquide du sang vers les tissus adjacents.

ANGIŒDÈMES HISTAMINIQUES [4, 7]

Les angiœdèmes sont le plus souvent secondaires à une activation mastocytaire IgE-dépendante (allergie) ou non IgE-dépendante. Dans ce dernier cas, ils sont rattachés à l'urticaire chronique. Les angiœdèmes histaminiques sont associés à l'urticaire (de façon concomitante ou à distance) dans 90 p. 100 des cas (Figure 68-2). Dans 10 p. 100 des cas, ils sont isolés. Les *angiœdèmes allergiques* (15 p. 100) sont souvent associés à des signes d'anaphylaxie : bronchospasme,



Figure 68-2 **Plaque d'urticaire : œdème, rougeur et prurit.** La lésion ne dure que quelques heures.

érythème diffus, douleurs abdominales, tachycardie… Ils surviennent dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène. Lors d'épisodes allergiques, la tryptase s'élève, puis revient à la normale entre les crises.

Les *angiœdèmes non allergiques récurrents* (85 p. 100) peuvent être favorisés par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de pénicilline, mais, la plupart du temps, ils sont spontanés. Les angiœdèmes histaminiques récurrents non allergiques surviennent souvent chez des patients atopiques, présentant un dermographisme cutané ou porteurs d'une pathologie thyroïdienne auto-immune. Comme pour l'urticaire chronique, le bilan paraclinique doit être limité. Parfois, il peut exister un syndrome d'activation mastocytaire qui se traduit, au moment des crises, par des poussées d'urticaire et d'angiœdème récurrentes, des douleurs articulaires, des douleurs abdominales, des céphalées… Il faut, face à ces tableaux cliniques

très bruyants, éliminer une mastocytose systémique en dosant la tryptase en dehors des poussées.

Certains pensent que l'urticaire chronique, et donc l'angiœdème chronique, est une maladie auto-immune ; en effet, dans près de 50 p. 100 des cas, des anticorps anti-IgE ou des antirécepteurs des IgE sont retrouvés chez les patients.

Les angiœdèmes histaminiques récurrents non allergiques doivent être traités par des antihistaminiques. La corticothérapie n'est pas un traitement recommandé, d'autant plus qu'elle peut favoriser la chronicité de la maladie. En cas de crises fréquentes, un traitement de fond par antihistaminiques doit être prescrit sur le même modèle que le traitement de l'urticaire chronique : antihistaminiques de dernière génération jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM. En cas de résistance, on peut ajouter un antileucotriène. Dans les cas les plus difficiles, l'omalizumab (anticorps anti-IgE) a donné de bons résultats.



ANGIŒDÈMES BRADYKINIQUES [2]

Les angiœdèmes bradykiniques sont très rares. Il faut savoir les évoquer face à des angiœdèmes isolés (sans urticaire) et résistants aux antihistaminiques (Tableau 68-I). Une crise d'angiœdème bradykinique ne dure jamais quelques heures seulement (au moins 24 heures).

Tableau 68-I **Démarche diagnostique étiologique d'un angiœdème (AE) récurrent.**

	AE bradykinique	**AE histaminique**
Urticaire superficielle	Non	Oui, mais non constante
Durée de la crise	Quelques jours	Quelques heures
Crise abdominale	Fréquente	Absente
Contexte	Familial, IEC, œstrogène	Atopie, AINS
Antihistaminique au long cours	Inefficace	Efficace
Acide tranexamique au long cours	Efficace	Inefficace

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.



Figure 68-3 **Rash réticulé précédant la crise d'angiœdème bradykinique.**

Les crises sont parfois précédées d'un rash réticulaire très spécifique (Figure 68-3). Les angiœdèmes bradykiniques peuvent se localiser au niveau des muqueuses digestives et donner des tableaux subocclusifs récurrents, guérissant spontanément en 48 à 72 heures. Ils s'accompagnent d'un état douloureux important (EVA > 7 dans 70 p. 100 des cas), parfois de malaises hypotensifs, de nausées, de vomissements et de débâcle diarrhéique à la fin de la crise. L'imagerie abdominale (tomodensitométrie et échographie) montre une ascite et/ou un œdème des parois digestives. L'association d'œdèmes périphériques et de crises abdominales est très spécifique de l'angiœdème bradykinique. Les angiœdèmes bradykiniques peuvent être associés à un déficit en C1-inhibiteur (C1-Inh) (Figure 68-4). Ainsi, face à une suspicion d'angiœdème bradykinique, est-il important de faire le dosage pondéral et fonctionnel du C1-Inh.

La bradykinine est un petit peptide de demi-vie très courte (quelques minutes). Elle est libérée après la coupure du kininogène de haut poids moléculaire par la kallicréine plasmatique (Figure 68-5). La kallicréine est activée, entre autres, par le facteur XII de la phase contact de la coagulation. La bradykinine se fixe sur des récepteurs B_2 constitutifs des parois vasculaires. Elle est rapidement dégradée par trois kininases, dont la principale est l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette voie kallicréine-kinine est contrôlée en permanence par le C1-Inh. En cas de déficit en C1-Inh, il existe une susceptibilité accrue à la formation de bradykinine.

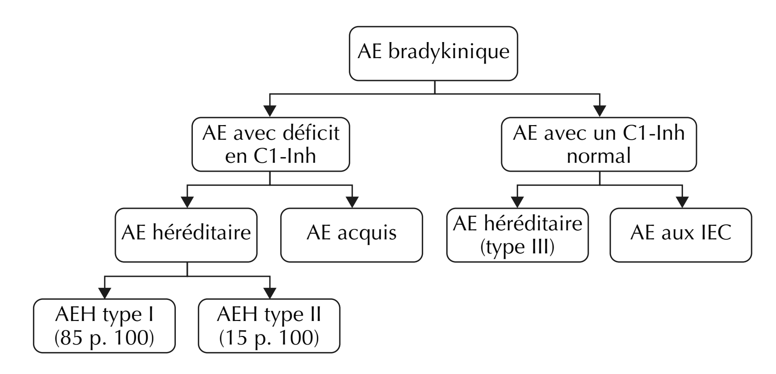


Figure 68-4 **Diagnostic étiologique des angiœdèmes (AE) bradykiniques.** IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

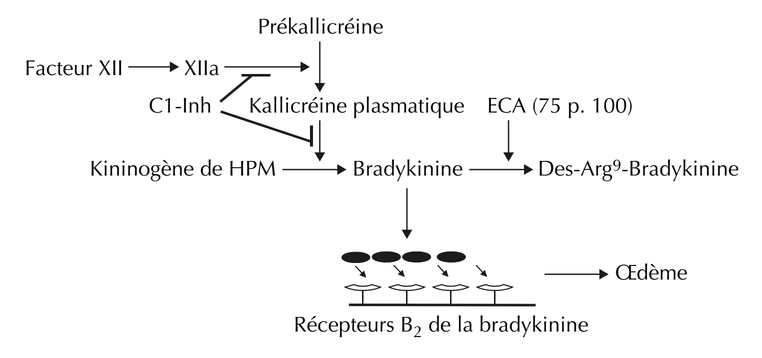


Figure 68-5 **Voie kallicréine-kinine : voie de synthèse de la bradykinine.** ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; HPM : haut poids moléculaire.

ANGIŒDÈMES BRADYKINIQUES ASSOCIÉS À UN DÉFICIT EN C1-INH

On considère qu'il existe un déficit en C1-Inh pathologique lorsque les taux pondéraux et/ou fonctionnels sont inférieurs à 50 p. 100. Le taux de C4 est aussi abaissé (sauf dans de très rares cas).

La grossesse et la prise d'œstrogènes exogènes peuvent induire une baisse du C1-Inh non pathologique. L'interprétation des dosages faits

dans ces contextes doit donc être très prudente. On différencie deux types d'angiœdèmes associés à un déficit en C1-Inh : les *formes héréditaires* et les *formes acquises*. En cas d'angiœdème acquis, il existe souvent (75 p. 100 des cas) une baisse du C1q (Tableau 68-II). On peut trouver aussi la présence d'anticorps anti-C1-Inh.

Angiœdèmes héréditaires

Les angiœdèmes héréditaires avec déficit en C1-Inh étaient appelés, il y a encore quelques années, *œdèmes angioneurotiques*. Il s'agit d'une maladie rare (1/50 000 habitants). Elle se transmet sur un mode autosomique dominant, et il existe une mutation de novo dans près de 25 p. 100 des cas. La plupart des patients sont hétérozygotes pour la mutation, les cas d'homozygotie sont exceptionnels. Dans 85 p. 100 des cas, la mutation sur le gène *SERPING1* est responsable de l'absence de synthèse de C1-Inh (angiœdème héréditaire de type I). Dans 15 p. 100 des cas, la mutation induit la synthèse d'une protéine non fonctionnelle (angiœdème héréditaire de type II). Du fait de l'hétérozygotie, on s'attend à un taux de C1-Inh à 50 p. 100 du taux normal, or il n'en est rien. Les patients ont un taux effondré. Pour l'instant, le mécanisme de cette anomalie n'est pas connu.

L'âge moyen de la première crise est de 12 ans, mais l'enfant peut avoir des crises dès l'âge de 1 an. Bien que la transmission soit autosomique, les séries rapportent plus de cas chez les femmes. En fait, il semble que la maladie soit plus sévère chez les femmes, en partie du fait des états d'hyperœstrogénie endogène (grossesse) ou exogène (pilules œstroprogestatives, traitement substitutif de la ménopause). Les crises durent en moyenne 60 heures, et 50 p. 100 des patients ont plus d'une crise par mois. L'atteinte abdominale existe chez 75 p. 100 des patients avec un alitement moyen de 50 heures. Les angiœdèmes peuvent aussi toucher le tractus urinaire et les organes génitaux. En revanche, les crises épargnent le parenchyme pulmonaire et le cerveau, sans que l'on sache pourquoi. L'atteinte des voies aériennes supérieures fait le pronostic de la maladie : en l'absence de traitement spécifique, le risque de décès par asphyxie est de 25 p. 100. Cette atteinte est totalement imprévisible et l'on doit considérer que tous les patients sont à risque, même les patients asymptomatiques.

Angiœdèmes acquis

Les angiœdèmes acquis sont une pathologie exceptionnelle. Ils surviennent de préférence chez les personnes de plus de 50 ans sans contexte familial. La symptomatologie est la même que dans les

Tableau 68-II **Diagnostic biologique des angiœdèmes bradykiniques.**

AE	Déficit en C1-Inh			C1-Inh normal	
	AEH type I	**AEH type II**	**AEA**	**AEH (type III)**	**AE aux IEC**
Dosage pondéral du C1- Inh	< 50 p. 100	Normal	< 50 p. 100	Normal	Normal
Dosage fonctionnel du C1-Inh	< 50 p. 100	< 50 p. 100	< 50 p. 100	Normal	Normal
C4	Bas	Bas	Bas	Normal	Normal
C1q	Normal	Normal	Bas (70 p. 100)	Normal	Normal
Anticorps anti-C1-Inh	Négatif	Négatif	Positif (50 p. 100)	Négatif	Négatif
Mutation	*SERPING1* (90 p. 100)	*SERPING1* (90 p. 100)	Aucune	*F12* (15 p. 100)	Aucune

AE : angiœdème ; AEA : angiœdème acquis ; AEH : angiœdème héréditaire ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; *SERPING1* : gène codant le C1-Inh.

formes héréditaires. Cette pathologie est souvent associée à une dysglobulinémie d'origine indéterminée, voire à un véritable syndrome lymphoprolifératif qui peut survenir des mois après l'apparition des premières crises d'angiœdème. Ils peuvent aussi être associés à des pathologies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde…). Plus de la moitié des angiœdèmes acquis sont associés à un anticorps anti-C1-Inh, souvent du même isotype que celui de la dysglobulinémie. Le traitement de la pathologie associée, lorsqu'elle existe, fait en général disparaître l'angiœdème. En cas d'angiœdème acquis avec anticorps anti-C1-Inh, sans pathologie associée, le rituximab peut donner de bons résultats dans les formes sévères.

ANGIŒDÈMES BRADYKINIQUES À C1-INH NORMAL

Le diagnostic de ce type d'angiœdème est très difficile car, à ce jour, il n'existe pas de test biologique suffisamment spécifique. Celui-ci reste donc clinique (*voir* Tableau 68-I). La fréquence élevée des angiœdèmes histaminiques par rapport aux angiœdèmes bradykiniques doit inciter à éliminer les pathologies du mastocyte en premier lieu. Le diagnostic d'angiœdème bradykinique à C1-Inh normal est donc un diagnostic d'élimination.

Angiœdèmes associés aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) [5]

Les IEC sont devenus, depuis 1979, un traitement incontournable de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et de la néphropathie diabétique. Leur bénéfice sur la morbi-mortalité est indiscutable. En France, près de 3 millions de patients prennent l'une des quatorze molécules commercialisées. Outre leur effet sur le système rénine-angiotensine, l'efficacité des IEC serait aussi liée à l'augmentation du taux de bradykinine (l'un des plus puissants vasodilatateurs de l'organisme). L'enzyme de conversion de l'angiotensine est en effet une protéase qui dégrade à 75 p. 100 la bradykinine. Elle est d'ailleurs appelée kininase II. Son blocage par les IEC favorise donc l'augmentation du taux de la bradykinine. Cet effet entraîne malheureusement quelques effets secondaires. La toux, qui est l'un des plus fréquents, est présente chez 10 p. 100 des patients. Bien que n'engageant pas le pronostic vital des patients, cet effet secondaire a tout de même pour conséquence l'arrêt du traitement chez 20 p. 100 des patients. L'augmentation de la bradykinine présente aussi un autre effet secondaire, plus rare, mais potentiellement fatal. En déclenchant une hyperperméabilité soudaine et localisée, via son récepteur B_2, constitutif des vaisseaux, la bradykinine provoque

un angiœdème. Cet effet secondaire peut être grave, car ces angiœdèmes surviennent préférentiellement au niveau de la bouche (96 p. 100), de la langue (72 p. 100) et du larynx (13 p. 100), avec un risque important d'asphyxie fatale. La survenue d'un angiœdème est imprévisible et peut avoir lieu plusieurs mois après le début du traitement ; le délai moyen d'apparition de la première crise est de 10 mois. Le critère de gravité de ces angiœdème est lié au fait qu'ils ne répondent ni à la cortisone, ni aux antihistaminiques et très peu à l'adrénaline. Un traitement spécifique est nécessaire, mais son prix élevé fait qu'il n'est pas toujours présent dans les services d'urgence. Or il a été évalué que 17 p. 100 des angiœdèmes se présentant aux urgences étaient des angiœdèmes associés aux IEC. L'incidence de cet effet secondaire a été évaluée à 2 cas pour 1 000 consommateurs par an. Ainsi, en France, 6 000 patients par an sont-ils susceptibles de présenter un angiœdème secondaire aux IEC. L'arrêt de l'IEC est impératif car, si le traitement n'est pas arrêté, les crises deviennent de plus en plus fréquentes avec une prédilection pour le secteur ORL. Il s'agit d'un effet de classe, et tout type d'IEC est ensuite contre-indiqué. Cependant, cet arrêt n'élimine pas totalement le risque de récidive : 50 p. 100 des patients vont récidiver dans les six mois suivant l'arrêt, et ce, quel que soit le nouveau traitement antihypertenseur qui leur a été prescrit. Le défi majeur est d'identifier les patients les plus susceptibles de faire ce type d'effets secondaires. Tout patient sous IEC (ou qui en a reçu dans les six derniers mois) est suspect, surtout s'il est fumeur, s'il a développé une toux sous IEC (odds-ratio : 9) et s'il prend en plus un inhibiteur de la DPP-IV (dipeptidylpeptidase) (l'association augmente le risque de 4,5 fois).

L'alternative aux IEC serait logiquement les sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), mais leur place est sujette à polémique. Les premières études montraient que la prescription de sartans après un IEC s'accompagnait d'un risque de récidive d'angiœdème de 9,2 à 10 p. 100. Les études plus récentes apportent des éléments rassurants quant au risque d'angiœdème associé aux sartans. Une étude italienne a montré que le risque de récidive d'angiœdème après l'arrêt d'un IEC était identique que l'on prescrive un sartan, un bêtabloquant, un inhibiteur calcique ou un diurétique. Il a été montré que la prise d'un IEC exposait à un angiœdème avec un risque relatif de 3,04 contre 1,16 pour les sartans. De ce fait, il est conseillé d'utiliser avec précaution un sartan chez un patient ayant fait un angiœdème aux IEC.

Angiœdème héréditaire à C1-Inh normal (type III) [8]

Décrit pour la première fois en 2000, des *critères de diagnostic* ont été établis en 2012 :

— angiœdème récurrent *sans* urticaire ;

— durée supérieure à 24 heures ;
— histoire familiale ;
— crise touchant la face, le larynx, l'abdomen et la périphérie ;
— début entre la 2e et la 3e décennie ;
— facteurs déclenchants et/ou aggravants : œstrogènes (grossesse, pilule, traitement hormonal substitutif de la ménopause) et IEC ;
— C4 et C1-Inh normal (pondéral et fonctionnel) ;
— avec ou sans la mutation sur le gène *F12* (mutation présente dans 10 à 25 p. 100 des cas seulement).

La physiopathologie de ces angiœdèmes est sujette à débat. La mutation sur le gène *F12* pourrait induire une augmentation d'activité du facteur XII ou lui ferait échapper au contrôle par le C1-Inh. À ce jour, deux mutations sont identifiées. Le mystère reste entier pour les formes sans mutation. D'autres gènes candidats sont en cours d'études, ceux de la kallicréine, des récepteurs B_2, des kininases…

On définit *trois phénotypes* différents :
— les *formes dépendantes des œstrogènes* : les crises surviennent uniquement sous pilule et/ou lors des grossesses ;
— les *formes sensibles aux œstrogènes* : les crises sont révélées et/ou aggravées sous pilule et/ou lors des grossesses ;
— les formes indépendantes des œstrogènes.

La symptomatologie ressemble à celles des angiœdèmes héréditaires à C1-Inh normal ; on relève cependant quelques différences : la proportion de femmes est plus importante, l'âge des premiers symptômes est plus tardif (27 ans), et la face et les voies aériennes supérieures sont plus souvent touchées. À ce jour, il n'y a pas eu de différence clinique identifiée entre les patients porteurs ou non de la mutation sur le gène *F12*.

Angiœdèmes non histaminiques idiopathiques

Lorsqu'il n'y a pas de contexte familial, le diagnostic des angiœdèmes non histaminiques est difficile, certains patients ont un profil clinique comparable aux angiœdèmes héréditaires.

Il faut cependant éviter le surdiagnostic aux conséquences dramatiques. Le diagnostic est un diagnostic d'élimination. Ainsi des *critères cliniques* ont-ils été établis pour ce type d'angiœdème, a priori bradykinique :
— angiœdème récurrent sans urticaire ;
— durée supérieure à 24 heures ;
— pas de contexte familial ;
— C4, C1-Inh pondéral et C1-Inh fonctionnel normaux ;
— résistance à un traitement au long cours par un antihistaminique (jusqu'à 4 fois la dose de l'AMM) ;
— efficacité de l'acide tranexamique au long cours.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES ANGIŒDÈMES BRADYKINIQUES [3]

Traitement de la crise

Les traitements des crises d'angiœdèmes bradykiniques sont très spécifiques. Ils reposent soit sur la substitution en C1-Inh (concentré de C1-Inh et de C1-Inh recombinant), soit sur un inhibiteur de la voie kallicréine-kinine (ecallantide), soit sur un antagoniste des récepteurs B_2 de la bradykinine (icatibant). En France, sont commercialisés :

— deux concentrés de C1-Inh, produits dérivés du sang (Berinert®, laboratoire CSL Behring, et Cinryze®, laboratoire Viropharma) ;

— un C1-Inh recombinant, produit dans du lait de lapine (Ruconest®, laboratoire Sobi/Pharming) ;

— un inhibiteur des récepteurs B_2 (Firazyr®, laboratoire Shire).

Les crises sévères doivent être impérativement traitées avec l'un de ces produits. On considère une crise comme sévère si elle met en jeu le pronostic vital et/ou si elle induit une morbidité importante. Ainsi s'agit-il de toutes les crises ORL et/ou touchant la face et de la plupart des crises abdominales. Ces traitements sont équivalents en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Ils s'administrent tous par voie veineuse, sauf l'icatibant qui s'injecte par voie sous-cutanée. Cette modalité d'injection donne au produit un avantage non négligeable : les patients peuvent facilement se l'auto-injecter, et ce, n'importe où.

Le risque d'une crise grave avec asphyxie est totalement imprévisible. Tout patient est donc à risque. Cela impose que tout patient dispose à domicile d'un traitement en cas d'urgence. Il est également primordial d'éduquer le patient à l'auto-administration.

Prophylaxie à long terme

Certains patients font des crises très fréquentes (plus de trois par mois) ; malgré le traitement à la demande, le retentissement sur leur vie quotidienne peut être important. Plusieurs études ont montré que les patients avaient une altération de la qualité de vie comparable aux patients allergiques et que cette altération était proportionnelle au nombre de crises. Il existe quatre types de traitement de fond :

— l'*acide tranexamique* : il stabilise la voie kallicréine-kinine. Son efficacité est modérée (seuls 40 p. 100 des patients répondent), mais il a le mérite d'être très bien toléré ;

— le *danazol* : il agit en augmentant la synthèse du C1-Inh au niveau du gène non muté. Son efficacité est très bonne, mais au prix

d'effets secondaires métabolites et endocriniens lourds, surtout chez les femmes ;

— le *chlormadinone* (Luteran®) : ce progestatif de synthèse, donné en continu, s'avère être un traitement de fond efficace chez la femme ; il a le mérite d'être en plus contraceptif ;

— le *C1-Inh* : il peut être administré au long cours à raison de 2 ou 3 perfusions hebdomadaires.

Prophylaxie à court terme

Certains événements peuvent déclencher une crise grave : les soins dentaires (même un simple détartrage), les intubations, les fibroscopies… Il est donc recommandé d'appliquer des mesures de prophylaxie en vue de ces interventions. Deux procédures existent :

— en cas de *soins programmés*, le danazol à haute dose est proposé. Il doit être commencé 5 à 7 jours avant le geste ;

— en cas d'*urgence* et/ou de *soins très à risque*, le concentré de C1-Inh est administré dans les deux heures précédant le geste.

AUTRES CAUSES D'ANGIŒDÈME

Deux pathologies principales peuvent être évoquées : le syndrome de Gleich et la vascularite urticarienne. Dans ces cas-là, les angiœdèmes sont rarement isolés et très souvent associés à de l'urticaire et à des signes systémiques.

SYNDROME DE GLEICH [1]

L'angiœdème est d'installation rapide et persiste 7 à 10 jours ; des lésions urticariennes peuvent être associées. Une prise de poids peut être rapportée (14 p. 100 du poids normal). Il existe presque toujours un état fébrile. On relève une hyperéosinophilie majeure au moment des poussées et une élévation polyclonale des IgM et des IgE. La biopsie cutanée retrouve, dans le derme superficiel, un infiltrat inflammatoire périvasculaire fait de neutrophiles et d'éosinophiles. Les poussées sont très corticosensibles. Il faut éliminer les diagnostics différentiels : filarioses, syndromes hyperéosinophiliques, syndrome de Wells, fasciite éosinophilique et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss).

VASCULARITE URTICARIENNE [6]

Les angiœdèmes sont décrits chez 42 p. 100 des patients ayant cette maladie, les lésions urticariennes sont quasi constantes. À la différence de celle de l'urticaire chronique, les plaques ont tendance à durer plus de 24 heures et, parfois, à laisser des lésions pigmentées. Les patients se plaignent très fréquemment de polyarthralgies et de douleurs abdominales. Des complications pulmonaires, rénales et oculaires peuvent apparaître. La biopsie cutanée retrouve des lésions de vascularite leucocytoclasique.

Il existe deux formes :

— la *vascularite urticarienne normocomplémentémique*, qui a un meilleur pronostic avec peu d'atteinte systémique ;

— la *vascularite urticarienne hypocomplémentémique* (vascularite de Mac Duffie) : il existe une activation du complément avec baisse du C1q et parfois la présence d'anticorps anti-C1q ; il n'y a pas de baisse du C1-Inh. Il faut éliminer le principal diagnostic différentiel qui est le lupus érythémateux systémique.

PSEUDO-ANGIŒDÈMES

Certaines infiltrations du derme peuvent apparaître sous la forme de pseudo-angiœdème. Aussi, face à des présentations atypiques, et surtout si l'œdème devient persistant, faut-il réaliser une biopsie cutanée qui peut mettre en évidence :

— une *infiltration granulomateuse* due au syndrome de Rosenthal-Melkersson qui se présente comme un œdème des lèvres, fluctuant puis persistant, parfois associé à une langue plicaturée et à une paralysie faciale ;

— une *infiltration lymphocytaire monoclonale* due à un lymphome cutané.

CONCLUSION

Le diagnostic d'angiœdème est essentiellement clinique, il faut s'attacher à recueillir avec précision ses caractéristiques et les autres symptômes qui peuvent l'accompagner. L'angiœdème histaminique est le plus fréquent, mais il faut savoir rechercher des maladies plus rares comme les angiœdèmes bradykiniques devant des atypies.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Abouzahir A, Chaurin P, Coutant G, Garcin JM. [Gleich syndrome. A case report and review of the literature.] Rev Méd Interne, 2005, *26* : 137-140.]
2. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Massot C. [Bradykinin mediated angioedema.] Rev Méd Interne, 2011, *32* : 225-231.
3. Cicardi M, Bork K, Caballero T et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency : consensus report of an International Working Group. Allergy, 2012, *67* : 147-157.
4. Kaplan AP, Greavs MW. Angioedema. J Am Acad Dermatol, 2005, *53* : 373-388.
5. Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B et al. [Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema : recommendations from the French national centre for angioedema.] Rev Méd Interne, 2013, *34* : 209-213.
6. Venzor J, Lee W, Huston D. Urticarial Vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol, 2002, *23* : 201-216.
7. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline : management of urticaria. Allergy, 2009, *64* : 1427-1443.
8. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc, 2012, *33* (*Suppl. 1*) : S145-156.

MALADIES INFECTIEUSES

Chapitre 69

Infection et prévention du risque infectieux chez l'immunodéprimé (en dehors du VIH)

Dominique Salmon

L'infection est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le sujet immunodéprimé. Une bonne connaissance du risque infectieux en fonction du type d'immunodépression permet d'orienter le diagnostic étiologique et d'instaurer rapidement un traitement approprié. Dans certains cas, des mesures préventives ont également fait preuve de leur utilité.

TYPE D'INFECTION ET PATHOLOGIE SOUS-JACENTE

En fonction du type d'immunodépression, le risque infectieux diffère, comme le montre le tableau 69-I. Il ne faut pas oublier que ces facteurs de risque sont souvent intriqués, en particulier chez le patient cancéreux et le patient greffé.

Le risque infectieux est majeur chez le patient porteur d'une neutropénie sévère (PN < 500/mm^3). En cas d'agranulocytose (PN < 100/mm^3), ce risque est extrême et augmente avec la durée de la neutropénie (80 p. 100, si la durée est supérieure à 3 semaines).

ABORD DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA FIÈVRE SURVENANT CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

FIÈVRE CHEZ L'APLASIQUE

Toute fièvre chez un patient neutropénique sévère doit être considérée comme infectieuse jusqu'à preuve du contraire et entraîner une démarche diagnostique immédiate. Une infection cliniquement ou microbiologiquement documentée n'est mise en évidence que dans 50 p. 100 des cas, mais de nombreuses fièvres d'origine indéterminée sont en réalité d'origine infectieuse, comme le montrent les études autopsiques.

Assez fréquemment, la fièvre apparaît isolée. L'examen du malade doit donc être rigoureux et répété pour détecter les foyers infectieux car la neutropénie atténue les signes habituels d'infection (Tableau 69-II).

La fièvre est plus rarement en rapport avec un cancer ou une pathologie sous-jacente, un médicament (amphotéricine B, anticancéreux, immuno-allergie), des produits sanguins ou une autre cause (thrombose…).

Traitement de la fièvre chez l'aplasique

Des critères définissant une fièvre d'origine infectieuse ont été proposés (Tableau 69-III). Ils sont utiles pour initier rapidement une antibiothérapie, mais aussi pour éviter leur utilisation inappropriée.

Devant l'un de ces critères, un traitement anti-infectieux doit être initié sans délai. Il existe un risque d'évolution rapide vers le choc septique ou d'infection gravissime, en particulier chez les patients à haut risque (neutropénie > 10 jours, sujet âgé, pathologie sous-jacente, infection sur cathéter).

En l'absence de foyer documenté, le traitement de première intention comporte une bi-antibiothérapie synergique et bactéricide active sur les cocci à Gram positif et les entérobactéries (Tableau 69-IV).

L'arrêt de l'antibiothérapie est envisagé dès que le taux de PN est inférieur à 500/mm^3 en l'absence de foyer documenté.

Tableau 69-I **Germes en cause en fonction du type de déficit immunitaire.**

Mécanisme de défense altéré	**Type de déficit immunitaire**	**Germes les plus souvent à l'origine de l'infection**
Neutrophiles	Neutropénie < 500/mm^3 (post-chimiothérapie, radiothérapie ou autre) Leucémie aiguë	Cocci à Gram positif (streptocoques, staphylocoques) : 60 p. 100 des cas Bacilles à Gram négatif (*E. coli*, *Klebsiella*…) Si neutropénie prolongée : *Candida*, *Aspergillus*, pyocyanique, herpèsvirus, virus varicelle-zona, voire CMV
Monocytes Système réticulo-endothélial	Maladie de Hodgkin, splénectomie, GVH, leucémie à tricholeucocytes	Germes encapsulés : pneumocoques, *Hæmophilus*
Immunité cellulaire T	Lymphome Maladie de Hodgkin Lupus Corticothérapie prolongée Greffe de moelle	Bactéries intracellulaires : mycobactéries, *Legionella*, *Listeria* Mycoses Virus : herpèsvirus, virus varicelle-zona, aggravation des manifestations dues au VHB Pneumocystose, anguillulose
TNF	Anti-TNF	Tuberculose Germes intracellulaires (bactéries, virus, plus rarement mycoses…) Sepsis grave
Anticorps	Hypogammaglobulinémie Myélome, maladie de Waldenström Lymphome, LLC Chimiothérapie prolongée Greffe de moelle	Germes encapsulés : pneumocoques, *Hæmophilus* Streptocoques, staphylocoques
Complément	Déficit en C6, C7, C8 Properdine	Méningocoque

LLC : leucémie lymphoïde chronique ; TNF : *tumor necrosis factor* (facteur de nécrose tumorale).

Tableau 69-II **Approche clinique de la fièvre en aplasie.**

Interrogatoire
Antécédent d'allergie, de séjour outre-mer, de contage tuberculeux Durée de l'aplasie Traitements reçus (immunosuppresseurs, antibiotiques, prophylaxies, transfusions…) Évolution de la maladie sous-jacente Type de fièvre Signes fonctionnels
Examen clinique
Recherche de : – mucite, lésions péri-ondontales – signes pulmonaires ou digestifs (diarrhée) – signes cutanés (herpès, *Candida*, staphylocoque) – lésions périnéales, même minimes
Examens microbiologiques
Hémocultures en périphérie et sur cathéter Prélèvement au niveau d'un foyer infectieux Examen cytobactériologique des urines, coproculture

Tableau 69-III **Critères définissant une infection en présence d'une neutropénie inférieure à 500/mm^3.**

Fièvre > 38,5 °C, à une reprise, associée à un foyer infectieux clinique
Fièvre > 38,5 °C et < 39,5 °C pendant plus de 12 h, en l'absence de cause non infectieuse
Fièvre > 39,5 °C, à une reprise, associée à des frissons, en l'absence de cause non infectieuse

INFECTIONS OPPORTUNISTES CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

Différents points sont à souligner :

• L'interrogatoire détient une place fondamentale pour orienter le diagnostic (*voir* Tableau 69-V).

Tableau 69-IV **Antibiothérapie de première intention chez le patient neutropénique fébrile.**

Situation clinique	1re intention
Patients à haut risque : – neutropénie prévisible supérieure à 5 jours – *ou* sepsis sévère – *ou* foyer identifié	Pipéracilline-tazobactam 4 g × 3/j + gentamicine 4 mg/kg/j À 48 h, adapter à l'antibiogramme
Patients à faible risque : – neutropénie prévisible courte (< 5 jours) – *et* fièvre isolée – *et* absence de foyer clinique identifiable – *et* absence de sepsis sévère	Possibilité d'utiliser : – ciprofloxacine 500 mg × 2/j PO + amoxicilline-acide clavulanique 1 g × 3/j PO
Si persistance de la fièvre après 48 à 72 h : – ceftazidime 1 g × 3 IVD + amikacine 20 mg/kg/j en une perfusion de 30 min	
Si contexte de cocci à Gram positif : – ajouter vancomycine : dose de charge 15 mg/kg, puis 30 mg/kg/j en perfusion continue + rifampicine 600 mg × 2/j IV pour 48 h	
Si persistance de la fièvre après 4 à 7 jours : – remplacer ceftazidime par imipénem 1 g × 3/j IVD – ajouter antifongiques si contexte particulier	

• Un grand nombre d'infections opportunistes sont en fait la réactivation d'un portage ancien asymptomatique (tuberculose, anguillulose, CMV…).

• Le recours à des techniques invasives de diagnostic est parfois nécessaire.

• Le pronostic du nombre d'infections est lié directement à la gravité de l'immunodépression. Lorsque les traitements curatifs sont incomplètement efficaces, une levée de l'immunodépression doit être envisagée lorsqu'elle est possible.

Tableau 69-V **Abord diagnostique et thérapeutique des infections survenant chez le patient immunodéprimé.**

Traitement de 1re intention	**Alternatives**	**Prophylaxie primaire ou secondaire**
Pneumopathie à *P. carinii* Lavage alvéolaire ++ (examen de l'expectoration induite)		
– cotrimoxazole : triméthoprime 20 mg/kg + sulfaméthoxazole 100 mg/kg/j – corticoïdes en cas d'hypoxémie sévère (PaO_2 < 70 mmHg)	– atovaquone, 750 mg × 2/j – pentamidine IM ou IV, 3 à 4 mg/kj IV ou aérosols pendant 3 semaines	– triméthoprime + dapsone, 100 mg/j – cotrimoxazole, 1 cp/j – pentamidine aérosol/15 j – dapsone, 50 mg/j – atovaquone, 750 mg × 2/j
Toxoplasmose cérébrale Tomodensitométrie cérébrale ++ (sérologie sang : IgG+)		
– sulfadiazine, 4 à 6 g/j PO + pyriméthamine, 50 mg/j + acide folinique, 25 mg/j	– pyriméthamine, 50 mg/j + clindamycine, 2,4 g/j ou + atovaquone, 1 500 mg × 2/j + acide folinique	– sulfadiazine, 2 g/j ou clindamycine, 1,2 g/j + pyriméthamine, 25 mg/j + acide folinique, 25 à 50 mg/j – cotrimoxazole, 1 cp/j
Cryptosporidiose Examen de selles, biopsies digestives		
– traitement symptomatique – restauration de l'immunité		
Microsporidiose Examen de selles, biopsies digestives		
– si *E. intestinalis* : albendazole 400 mg × 2/j – si *E. bieneusi* : fumagilline (ATU)		
Isosporose Examen de selles, biopsies digestives		
– cotrimoxazole forte, 1 cp × 2, 7-10 j		– cotrimoxazole à dose d'entretien

Tableau 69-V (*suite*).

Traitement de 1re intention	**Alternatives**	**Prophylaxie primaire ou secondaire**
Cryptoccose Hémocultures, examen LCR (méningite hypoglycorachique) Encre de Chine + antigène (sang, LCR), LBA		
– amphotéricine B, 0,7 à 1 mg/kg IV + 5-fluorocytosine, 100 mg/kg IV ou PO	– fluconazole, 400 à 800 mg PO ou IV si forme peu sévère	– fluconazole, 200 à 400 mg/j
Cytomégalovirus Fond d'œil, biopsie, PCR CMV plasmatique		
– ganciclovir, 10 mg/kg/j IV – foscarnet, 90 mg/kg × 2/j IV – valganciclovir, 900 mg × 2 PO (rétinites) – durée : 21 jours (jusqu'à cicatrisation des lésions en cas de rétinite)		– valganciclovir PO (rétinites) – ganciclovir, 5 mg/kg/j IV – foscarnet, 120 mg/kg × 2/j IV
HSV-1, HSV-2 Cytodiagnostic, culture		
– valaciclovir, 500 mg × 2/j PO – aciclovir, 15 mg/kg PO, 15 à 30 mg/kg/j IV en 3 fois pendant 5 à 10 jours		– valaciclovir, 500 mg × 2/j PO si récidives fréquentes
Varicelle-zona Cytodiagnostic, culture (sérologie) – valaciclovir, 3 g/j per os – aciclovir, 30 à 45 mg/kg IV en 3 fois pendant 10 à 21 jours		

LBA : lavage broncho-alvéolaire ; LCR : liquide céphalorachidien.

Chapitre 70

Adénopathies d'origine infectieuse

Florence Rollot-Trad et Laura Polivka

L'interrogatoire est toujours une étape clef de la démarche diagnostique. Il faut rechercher une morsure/piqûre/griffure/blessure/vaccination (BCG) récente, un contage (BK), faire préciser le métier (boucherie…), les loisirs (aquariophilie, balades en forêt, cultures de roses…), la possession d'animal domestique, les voyages, les habitudes sexuelles… Existe-t-il des symptômes associés (arthromyalgies, fièvre, toux, odynophagie…) ?

En cas d'effraction cutanée, il convient de vérifier si la vaccination antitétanique est à jour.

Toutes les aires ganglionnaires périphériques doivent être examinées : cervicales (jugulocarotidiennes, sous-maxillaires, sous-mentonnières, occipitales), pré-tragiennes, sus-claviculaires, axillaires, épitrochléennes, inguinales. Il faut compléter l'examen clinique à la recherche de signes associés (lésion cutanéomuqueuse, splénomégalie…).

Si l'interrogatoire couplé à l'examen clinique n'oriente pas vers un diagnostic infectieux et que les examens microbiologiques (hémocultures, sérologies…) sont peu concluants, une cytoponction éventuellement suivie d'une biopsie ganglionnaire (pour cytologie, anatomopathologie, examen direct et cultures) seront réalisées. Celles-ci permettront d'éliminer un autre diagnostic, notamment une hémopathie (lymphome).

En cas de forte suspicion tuberculeuse, il faut éviter la biopsie d'une adénopathie qui pourrait se compliquer de fistulisation chronique inesthétique et propice aux surinfections.

BILAN DEVANT UNE ADÉNOPATHIE

Celui-ci dépend du contexte ou de la localisation de l'adénopathie, il faut cibler le bilan dans ce cas.

• Si absence de signe d'orientation, faire en première intention :
— NFS, CRP ;
— sérologies VIH, EBV, CMV, toxoplasmose ;
— IDR à la tuberculine et/ou Quantiféron® ;
— radiographie de thorax.

En deuxième intention :
— TPHA/VDRL, sérologies *Bartonella* (si contact avec les chats), *Brucella*, tularémie, etc. ;
— cytoponction, voire biopsies pour examens bactériologiques, recherche de mycobactéries, mycoparasitologie, anatomopathologie.

ADÉNOPATHIES LOCORÉGIONALES (Tableau 70-I)

Unique ou multiples dans une même aire, elle font rechercher une porte d'entrée infectieuse dans le territoire de drainage correspondant.

Si une adénite à pyogène est douloureuse, inflammatoire (peau en regard chaude, érythémateuse, ± œdématiée), l'adénopathie du chancre syphilitique est indolore.

Le bilan biologique dépend de la localisation de l'adénopathie, même s'il convient de toujours faire une NFS et une CRP. Par exemple, en cas d'adénopathies inguinales, il faut faire un bilan d'infection sexuellement transmissible complet comprenant notamment une sérologie VIH, TPHA/VDRL et un prélèvement urétral, voire anal (anuscopie). Et demander une PCR *Chlamydia*-gonocoque sur premier jet urinaire.

ADÉNOPATHIES GÉNÉRALISÉES (Tableau 70-II)

Elles concernent plusieurs territoires ganglionnaires et témoignent d'une infection systémique. Elles n'ont généralement pas de caractère inflammatoire.

Les sérologies sont d'une grande aide diagnostique.

ADÉNOPATHIES ET INFECTION PAR LE VIH

Elles peuvent être liées au VIH lui-même et retrouvées à tous les stades de l'infection : primo-infection (demander une antigénémie p24 et/ou une charge virale VIH), micro-polyadénopathies multiples.

Tableau 70-I **Principales causes d'une adénopathie infectieuse en fonction de sa localisation.**

	Bactéries	Virus	Champignons et parasites
Adénopathie cervicale	Infection dentaire Otite, angine Érysipèle du visage Tuberculose	Zona facial Otite, angine Stomatite herpétique Primo-infection EBV	Lenticulose
Adénopathie axillaire	Érysipèle du membre supérieur homolatéral BCGite, tuberculose Bartonellose Pasteurellose Tularémie Rouget du porc		
Adénopathie inguinale	Érysipèle du membre inférieur homolatéral Ulcère de jambe infecté *Chancre syphilitique* *Chancre mou (H. ducreyi)* *Chlamydia trachomatis (maladie de Nicolas Favre ou lymphogranulome vénérien)* *Urétrite gonococcique* *Donovanose*	*Herpès génital*	

En italique : infections sexuellement transmissibles.

Tableau 70-II **Principales causes d'une adénopathie généralisée.**

	Bactéries	**Virus**	**Champignons et parasites**
Fréquentes	Tuberculose Syphilis secondaire	Infection par le VIH Primo-infection EBV (MNI) Primo-infection CMV	Toxoplasmose
Rares	Mycobactériose atypique Brucellose Maladie de Whipple	Rubéole Adénovirus Parvovirus B19	Filarioses Leishmaniose Trypanosomiase africaine Histoplasmose

Elles doivent particulièrement attirer l'attention en cas d'asymétrie et/ou d'apparition récente et/ou de toute nouvelle symptomatologie associée. Dans ce cas – et si l'on se limite aux causes infectieuses de ces adénopathies –, elles peuvent être liées à un lymphome induit, à une maladie de Castleman ou à un sarcome de Kaposi liés à HHV-8 (sérologie et PCR), à une mycobactériose (hémocultures mycobactérie), à une crytococcose (antigénémie)…, sans oublier toutes les causes sus-citées non forcément liées au VIH.

Une ou plusieurs adénopathies incitent à rechercher une infection par le VIH.

En cas d'immunodépression connue (infection par VIH, corticothérapie, cancer…), la recherche d'une infection opportuniste et d'une hémopathie s'impose face à toute adénopathie. La ponction et/ou la biopsie ganglionnaires prennent ici toute leur importance.

Garder l'esprit (et l'œil) ouverts !

• Certaines causes citées dans un paragraphe peuvent se retrouver dans un autre. Ainsi des adénopathies localisées ou diffuses peuvent-elles se voir au cours d'une infection mycobactérienne, de l'infection par le VIH…

• Un chancre syphilitique, un chancre mou ou une LGV peuvent se situer au niveau oropharyngé et entraîner des adénopathies cervicales. Il faut donc penser à regarder la gorge de tous les patients avec une adénopathie cervicale.

• Toute adénopathie dont le diagnostic n'est pas rapidement précisé justifie une cytoponction avec envoi en hématologie, anatomopathologie, bactériologie (culture, PCR spécifique, par exemple PCR *Mycoplasma*, *C. trachomatis* en cas d'adénopathie inguinale unilatérale), mycobactériologie et parasitomycologie.

Chapitre 71

Infections du sujet âgé

Florence Rollot-Trad

Ce chapitre a pour but d'insister sur les particularités des infections chez la personne âgée.

Fréquentes, les infections bronchopulmonaires sont au premier rang, suivies par les infections urinaires, cutanées, digestives (sigmoïdites, cholécystites), méningées…

Plus graves que chez le sujet jeune, leur mode de révélation, volontiers sournois, entraîne souvent un retard diagnostique majorant la sévérité globale de ces patients vulnérables, voire fragiles.

Trente pour cent des décès relèvent d'une cause infectieuse après 65 ans.

Après 75 ans, 70 p. 100 des décès de cause infectieuse sont dus à une infection bronchopulmonaire.

UN DIAGNOSTIC D'INFECTION PAS TOUJOURS AISÉ À FAIRE

L'interrogatoire se révèle parfois difficile (troubles mnésiques, confusion…).

La présentation est fruste : fièvre inconstante, voire hypothermie, abcès abdominopelvien sans signe ou avec discrets signes digestifs, incontinence, asthénie, chutes répétées…

La présentation est également trompeuse : un état confusionnel peut masquer une méningite, un abcès cérébral et pas seulement refléter des troubles métaboliques, une mauvaise tolérance de la fièvre ou un globe vésical…

DES FACTEURS FAVORISANTS À RECHERCHER

Ils sont présentés dans le tableau 71-I.

Tableau 71-I **Facteurs favorisant les infections.**

Infection broncho-pulmonaire	Infection urinaire	Infection cutanée	Infection digestive
Troubles de déglutition RGO BPCO Insuffisance cardiaque Oropharynx colonisé	Adénome de la prostate Sécheresse vaginale Alitement Incontinence Troubles neuro-logiques Diabète Sondage urinaire	Insuffisance veineuse Alitement Ulcères/escarres Diabète Insuffisance cardiaque	Constipation Diverticulose Séjour en institution Antibiotiques Cancer du côlon Lithiase vésicu-laire

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; RGO : reflux gastro-œsophagien.

GERMES RETROUVÉS (Tableau 71-III)

Outre l'âge, les causes microbiologiques dépendent du lieu de vie :

— il y a davantage d'infections à pneumocoque et de listériose (poumon, méninge) chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes ;

Tableau 71-II **Germes retrouvés en fonction des infections**.

Infection broncho-pulmonaire	Infection urinaire	Infection cutanée	Infection digestive
> Pneumocoque Staphylocoque, entéro-bactéries *Legionella* *Pseudomonas* *Hæmophilus*	Entérobactéries > *E. coli* *Klebsiella* *Serratia* *Pseudomonas*	Streptocoque Staphylocoque, entéro-bactéries *Pseudomonas*	Entérobactéries > *E.coli* Staphylocoque

— il y a davantage de toxi-infections alimentaires chez les personnes âgées vivant en institution (encore favorisées par la réduction de l'acidité gastrique) ;
— il y a davantage d'infections nosocomiales chez ces patients plus souvent hospitalisés et/ou en institution.

Selon certaines études, si l'on prend l'exemple des pneumopathies infectieuses, la fréquence des germes (lorsqu'ils sont identifiés) varient :
— en institution : *S. aureus* > entérobactéries > pneumocoque > *P. æruginosa* ;
— communautaires : pneumocoque ≅ entérobactéries > légionelle > *H. influenzæ* ≅ *S. aureus* ;
— hospitalisées en réanimation : pneumocoque > staphylocoque > *H. influenzæ* > *E. coli* ;

D'autre part, il ne faut pas négliger le bacille de la tuberculose que bon nombre de patients ont rencontré antérieurement et qui n'a jamais été traité.

UN TERRAIN FRAGILE

Il est habituellement caractérisé par les situations suivantes :
• Polypathologie, co-morbidité et polymédication.
• Déficit immunitaire (lymphopénie et altérations fonctionnelles les lymphocytes).
• Achlorhydrie gastrique.
• Barrières cutanéomuqueuses fragilisées.
• Malnutrition.
• Soins négligés (dents…).
• Corps étrangers (prothèse, sonde…).
• Flores bactériennes modifiées (particulièrement en institution) qui explosent à :
— une progression plus rapide de l'infection ;
— une dégradation précoce de l'état général déjà volontiers altéré ;
— des complications de l'infection ;
— une décompensation de pathologies sous-jacentes ;
— un retard de cicatrisation.

DES EXAMENS DIFFICILES À INTERPRÉTER

• Une bactériurie asymptomatique ne signifie pas infection (mais colonisation) et ne doit pas être traitée, de même qu'une bactériurie asymptomatique sur sonde vésicale.

• En raison d'une baisse de l'immunité cellulaire, l'intradermoréaction à la tuberculine est difficile à interpréter en cas de suspicion de tuberculose.

• L'interprétation des radiographies thoraciques est malaisée en cas de déformations ostéo-articulaires marquées et/ou de mobilisation limitée de la personne âgée.

UN TRAITEMENT ADAPTÉ, ENTOURÉ ET SURVEILLÉ

RÈGLES DE PRESCRIPTION DES ANTI-INFECTIEUX CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Les risques de surdosage, de toxicité et d'interactions médicamenteuses sont importants.

On doit donc s'attacher à :

— adapter les posologies et/ou la répartition des prises selon les fonctions rénale (clairance de la créatinine) et hépatique, et éventuellement réaliser des dosages (hypoalbuminémie) ;

— revoir tous les médicaments associés ;

— (ré)évaluer la tolérance et l'observance ;

— s'enquérir des allergies ;

L'attention de chacun doit aussi se porter sur :

— un risque majoré de déshydratation en cas de diarrhée, vomissements (en plus de la non-efficacité) ;

— un risque de confusion/convulsions sous imipénem, fluoroquinolones, etc. ;

— un risque d'altération de la fonction rénale et/ou d'une hypoacousie majorée sous aminosides, glycopeptides, etc.

La documentation bactériologique, lorsqu'elle est possible, reste essentielle pour optimiser et/ou adapter le traitement. Cela est fondamental chez des patients ayant un lourd passé d'hospitalisations et/ou de vie en institution, là où les résistances des germes aux antibiotiques s'installent.

La connaissance de l'écologie locale est importante pour débuter les antibiotiques, en attendant les résultats des cultures des prélèvements (hémocultures, prélèvements de selles, ECBU, ECBC [pas toujours facile d'interprétation], ponction lombaire, prélèvements cutanés/ganglionnaires…) et de l'antibiogramme.

Les antibiotiques préalablement prescrits et les documentations bactériologiques antérieures doivent aussi être pris en compte pour décider de l'antibiothérapie à mettre en route.

MESURES ENTOURANT LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Elles sont tout aussi essentielles qu'une antibiothérapie, un traitement antiviral ou antifongique adapté.

La décision d'hospitalisation doit prendre en compte :

— la gravité de l'infection et son retentissement ;

— la présence et la capacité de l'entourage du patient à administrer les soins ;

— l'adhésion présagée au traitement.

L'hospitalisation doit être la plus courte possible pour préserver l'autonomie, éviter la désorientation et la iatrogénie.

Les mesures associées sont fondamentales :

— kinésithérapie respiratoire/motrice ;

— rééducation-éducation (orthophonie, déglutition, marche…) ;

— hydratation, équilibration hydro-électrolytique et renutrition ;

— prévention des complications de décubitus (HBPM, soins d'escarres, mobilisation…) ;

— prise en compte des co-morbidités associées…

PRÉVENTION

Elle permet une réduction des hospitalisations :

— vaccinations (grippe, pneumocoque…) ;

— traitement des foyers infectieux dentaires ;

— prise en charge des infections virales (kinésithérapie respiratoire) pour éviter les surinfections ;

— hydratation cutanée et contention veineuse (prévention des plaies) ;

— assurer un transit régulier (hydratation, mobilisation ± laxatif) pour prévenir par exemple la rétention et l'infection urinaires sur fécalome ;

— dépister et prendre en charge une dénutrition…

CARDIOLOGIE

Chapitre 72

Endocardite infectieuse

Édouard Lefèvre

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie fréquente et polymorphe. De la forme grave, responsable de défaillance hémodynamique (endocardite infectieuse aiguë à staphylocoque doré typiquement) à la fièvre au long cours, elle doit être systématiquement évoquée en cas de souffle avec fièvre et de foyers infectieux multiples ; elle doit mener à une recherche d'une porte d'entrée dont la localisation est guidée par l'agent pathogène trouvé.

CLINIQUE

L'EI associe une maladie cardiaque et une maladie systémique. L'hyperactivation immunitaire, liée à la septicémie prolongée, est responsable de complexes immuns circulants (rechercher notamment un facteur rhumatoïde, une cryoglobulinémie). L'examen clinique est souvent riche : l'infection (fièvre, frissons, porte d'entrée, localisations secondaires spléniques ou cérébrales, spondylodiscite infectieuse) et l'immunologie (polyarthralgies, purpura vasculaire, nodosités d'Osler, placards érythémateux palmoplantaires de Janeway, taches de Roth au fond d'œil, protéinurie et hématurie microscopique liées à une glomérulonéphrite membranoproliférative) s'expriment et se répondent. Les conséquences sont une altération de l'état général, une anorexie et une perte de poids.

Le diagnostic doit systématiquement être évoqué devant deux tableaux rares et graves : l'*accident vasculaire cérébral fébrile* et l'*insuffisance cardiaque fébrile avec souffle*.

Les facteurs favorisants sont de deux types :

— recherche d'une valvulopathie préexistante (antécédent d'EI, cardiopathie congénitale cyanogène), de l'existence d'une valve prothétique mécanique ou d'un stimulateur cardiaque.

— recueil lors d'un interrogatoire des faits récents ayant potentiellement occasionné une septicémie (soins dentaires, examen invasif) ou des symptômes évocateurs d'une porte d'entrée infectieuse patente (troubles récents du transit, foyer infectieux profond).

BILAN LÉSIONNEL ET D'EXTENSION

L'affirmation du diagnostic, selon les critères de Duke [4], est fondée sur l'association de la recherche de végétations par échographie cardiaque et de la documentation microbiologique par hémocultures. L'examen évalue le risque embolique : il est d'autant plus important que la taille de la végétation est supérieure à 1 cm, mobile, de localisation mitrale et que le germe est un staphylocoque, *Streptococcus bovis*, ou *Candida*. Ces situations nécessitent une discussion médicochirurgicale.

La normalité de l'échographie transthoracique (ETT) doit mener à la réalisation d'une échographie transœsophagienne (ETO). Celle-ci présente un intérêt, notamment chez les patients peu échogènes, pour explorer la valve mitrale, les valves prothétiques et les sondes de stimulateur cardiaque. Notons qu'à la phase précoce de la maladie, les lésions valvulaires peuvent être minimes et invisibles aux échographies transthoracique et transœsophagienne, n'excluant pas le diagnostic. L'examen doit alors être répété 7 à 10 jours après. Le contrôle régulier cherche ultérieurement une complication évolutive locale (abcès septal, désinsertion de prothèse mécanique, fistule périvalvulaire, anévrysme).

L'électrocardiogramme cherche un bloc de branche ou un bloc auriculoventriculaire consécutif à un abcès du septum interventriculaire.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne permet de détecter des micro-anévrysmes, des abcès et embolies septiques spléniques, rénales (ou pulmonaires en cas d'atteinte du cœur droit), souvent asymptomatiques et présents dans 20 p. 100 des cas. L'IRM cérébrale peut détecter des embolies cérébrales, présentes dans 20 à 40 p. 100 des cas, des anévrysmes mycotiques, à risque hémorragique élevé, notamment chez les patients traités par anticoagulants ou ayant subi une chirurgie valvulaire (circulation extracorporelle).

La tomodensitométrie cardiaque en coupes fines peut être utile pour mesurer et surveiller l'évolution des végétations et des abcès septaux. Enfin, dans le cas particulier d'une bactériémie chez un patient porteur de dispositif cardiovasculaire implantable, l'imagerie par émission de positons (TEP-TDM) apporte une aide considérable au diagnostic d'EI [1]. La fixation du traceur sur les sondes est fortement évocatrice d'infection et doit conduire à l'ablation du matériel.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic d'EI subaiguë, se présentant avec une symptomatologie aspécifique, est souvent difficile. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une altération de l'état général associée à un syndrome inflammatoire chronique sont les néoplasies (notamment les lymphomes) et les vascularites (artérite à cellules géantes et vascularites associées aux ANCA, notamment s'il s'y associe une note d'atteinte glomérulaire). L'activation chronique du système immunitaire est souvent responsable d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et, parfois, de petits pics monoclonaux. Dans ce contexte, un facteur rhumatoïde est retrouvé dans 35 p. 100 des cas. De même, des anticorps antinucléaires peuvent être présents (> 1/160) dans 16 p. 100 des cas, des anticorps anticardiolipine dans 23 p. 100 des cas. Noter que des ANCA peuvent être retrouvés (en ELISA) dans 6 p. 100 des cas [5], avec une spécificité anti-MPO ou anti-PR3.

BACTÉRIOLOGIE

• *Évolution de l'épidémiologie* : on note une augmentation des endocardites à staphylocoque, qui représentent 30 à 40 p. 100 des EI, avec notamment une augmentation des EI aiguës. Les streptocoques et les entérocoques constituent encore 45 à 60 p. 100 des cas.

• La *reconnaissance du micro-organisme* en cause est l'un des critères majeurs du diagnostic d'EI et est indispensable pour optimiser le traitement. Elle est réalisée par :

— trois couples d'hémocultures aérobies et anaérobies dans les premières 24 heures ;

— en cas de négativité après 48 heures d'incubation, la situation clinique est réévaluée, l'interrogatoire est complété à la recherche d'exposition particulière à un micro-organisme, et d'autres analyses sont proposées selon le contexte : 1) trois nouvelles hémocultures utilisant des résines captant les antibiotiques ; 2) prélèvement de sang sur tube type « isolator » pour lyse des globules blancs et centrifugation (libération des bactéries intracellulaires, concentration des micro-organismes) et inoculation sur des milieux spéciaux et cultures cellulaires ; 3) sérologies *Bartonella* et *Coxiella.*

• *Si négatif* : PCR spécifique *Bartonella spp.*, *T. whiplei*, *C. burnetii* et PCR 16S dans le sang.

• *Si négatif*, *autres sérologies* : *Chlamydia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Brucella*, *Legionella*, *Mycoplasma*, Western-blot pour *Bartonella.*

• *En cas d'intervention* : analyse des valves, de végétations et d'embolies par biologie moléculaire (PCR 16S et 18S), et analyse histologique avec coloration spéciale (Wharting-Starry, Gimenez, Grocott).

L'identification du germe oriente la recherche de la porte d'*entrée infectieuse* :

— buccodentaire (*Streptococcus sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *Gemella morbillorum*, *Steptococcus morbillorum*, groupe HACCEK) : faire panoramique dentaire, tomodensitométrie des sinus et examen ORL ;

— digestive (streptocoques du groupe D, entérocoques, *S. equinus*, *S. bovis*, *S. millitans*, *S. galloliticus*) : réaliser des endoscopies digestives haute et basse à la recherche d'une lésion vascularisée (cancer colorectal ou polype colique) ;

— staphylocoques (*S. aureus* et à coagulase négative) orientent vers une inoculation cutanée (cathéter, injections, toxicomanie intraveineuse).

Les autres données microbiologiques sont indispensables pour optimiser la prise en charge thérapeutique :

— l'antibiogramme

— complété, selon l'espèce, par la mesure des CMI des β-lactamines, des aminosides, des glycopeptides, du linézolide, de la daptomycine et des autres antibiotiques selon le germe.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Ils sont présentés dans les tableaux 72-I et 72-II.

TRAITEMENT

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE [7]

L'antibiothérapie doit être :

— adaptée au micro-organisme et à sa sensibilité aux antibiotiques ;

— bactéricide de façon la plus permanente possible, justifiant une administration par voie veineuse, continue pour certains antibiotiques, discontinue mais très régulièrement espacée pour d'autres ;

— associant deux antibiotiques synergiques en début de traitement, voire de façon prolongée pour certains micro-organismes ;

Tableau 72-I **Définition des critères utilisés dans la classification de la Duke University.**

Critères majeurs
Hémocultures positives
Micro-organisme typique d'une endocardite, isolé d'au moins deux hémocultures : – streptocoques oraux[1], *Streptococcus bovis*, groupe HACCEK, *ou* – *Staphylococcus aureus* communautaire ou entérocoque, en l'absence de foyer infectieux primitif *Ou* hémocultures positives de façon persistante, avec un micro-organisme susceptible de causer une endocardite, à condition que : – les hémocultures soient prélevées à plus de 12 heures d'intervalle, *ou* – 3/3 ou la majorité des hémocultures (s'il en est réalisé 4 ou plus) soient positives et que l'intervalle séparant la première de la dernière soit supérieur à 1 heure
Démonstration de l'atteinte endocardique
Échocardiographie montrant des lésions caractéristiques d'endocardite : – masse intracardiaque oscillante, appendue sur une valve ou sur l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'un jet de régurgitation ou sur du matériel implanté, en l'absence d'autre explication anatomique ou abcès ou désinsertion prothétique partielle récente, *ou* – nouveau souffle de régurgitation valvulaire (l'aggravation ou la modification d'un souffle connu ne sont pas suffisantes)
Critères mineurs
Prédisposition : cardiopathie à risque ou toxicomanie intraveineuse
Fièvre ≥ 38 °C
Phénomènes vasculaires : embolies septiques dans un gros tronc artériel, infarctus pulmonaires, anévrysme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, taches de Janeway
Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde
Arguments microbiologiques : hémocultures positives mais n'entrant pas dans la définition ci-dessus d'un critère majeur[2] ou démonstration sérologique d'une infection évolutive due à un micro-organisme (en particulier *Coxiella burnetii*) susceptible de causer une endocardite

(1) Streptocoques « déficients » compris.
(2) À l'exclusion des staphylocoques à coagulase négative lorsqu'ils ne sont retrouvés que sur une seule hémoculture.

Tableau 72-II **Classification diagnostique des endocardites infectieuses selon les critères de la Duke University.**

Endocardite certaine
Critères histologiques
Micro-organismes : démontrés par la culture ou l'examen histologique d'une végétation, d'une végétation ayant embolisée ou d'un abcès intracardiaque, *ou* Lésions histologiques : végétation ou abcès intracardiaque avec aspect histologique d'endocardite évolutive
Critères cliniques
2 critères majeurs, *ou* 1 critère majeur et 3 critères mineurs, *ou* 5 critères mineurs (*voir* Tableau 72-I)
Endocardite possible
1 critère majeur et 2 critères mineurs, *ou* 3 critères mineurs
Endocardite exclue
Diagnostic différentiel expliquant les signes cliniques d'endocardite, *ou* Disparition des manifestations d'endocardite, en l'absence – ou avec moins de 4 jours – d'antibiothérapie, *ou* Absence de lésions histologiques d'endocardite à l'intervention ou à l'autopsie, en l'absence – ou avec moins de 4 jours – d'antibiothérapie

— d'une durée prolongée de 40 jours pour les endocardites à entérocoques et de 30 jours pour la plupart des autres.

Endocardites à streptocoques

Leur traitement est présenté dans le tableau 72-III.

Endocardites à entérocoques (Tableau 72-IV)

Dans 90 p. 100 des cas, il s'agit d'*E. fecalis*, plus rarement *E. fæcium* et autres. Le traitement par aminoside prolongé nécessite une surveillance rapprochée de la toxicité rénale et cochléaire.

Tableau 72-III **Traitement des endocardites infectieuses à streptocoques.**

Situations cliniques	Bactérie	Absence d'allergie à la pénicilline		Allergie à la pénicilline		Durée
		Antibiotique	Posologie	Antibiotique	Posologie	
Endocardite non compliquée[1] sur valve native	Streptocoques sensibles à la pénicilline G (CMI < 0,125 mg/l)	Amoxicilline, *ou* Ceftriaxone ± gentamicine[2]	100 mg/kg/j 2 g/j 3 mg/kg/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine ± gentamicine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie, *ou* 4 semaines de monothérapie
	Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (0,125 < CMI < 2 mg/l)	Amoxicilline + gentamicine[2]	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine + gentamicine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie, *puis* 2 semaines de monothérapie
Endocardite compliquée et/ou sur valve prothétique	Streptocoques sensibles à la pénicilline G (CMI < 0,125 mg/l)	Amoxicilline, *ou* Ceftriaxone + gentamicine[2]	100 mg/kg/j 2 g/j 3 mg/kg/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine ± gentamicine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie, *puis* 2 à 4 semaines de monothérapie
	Streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (0,125 < CMI < 2 mg/l)	Amoxicilline + Gentamicine[2]	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine + gentamicine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	2 semaines de bithérapie, *puis* 4 semaines de monothérapie

(1) Absence de localisation extracardiaque, évolution depuis moins de 3 mois au moment du diagnostic, absence de traitement chirurgical.
(2) Administration en une dose unique journalière.

Tableau 72-IV **Traitement des endocardites infectieuses à entérocoques.**

Situations cliniques	**Bactérie**	**Absence d'allergie à la pénicilline**		**Allergie à la pénicilline**		**Durée**
		Antibiotique	**Posologie**	**Antibiotique**	**Posologie**	
Toutes formes cliniques	Entérocoques (*E. fecalis*, *E. fæcium*) sensibles à la pénicilline et de bas niveau de résistance à la gentamicine	Amoxicilline + gentamicine	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine + gentamicine(2)	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4 à 6 semaines(1) de traitement dont 2 à 4 semaines de bithérapie(2)
	E. fecalis sensible à la pénicilline et de haut niveau de résistance à la gentamicine(3)	Amoxicilline + ceftriaxone	200 mg/kg/j 2 g × 2/j	Vancomycine, *ou* Teicoplanine	30 mg/kg/j 6 mg/kg/j	≥ 6 semaines de traitement

(1) 6 semaines si EI compliquée et/ou sur prothèse.
(2) 2 semaines de gentamicine pourraient suffire si bonne réponse clinique initiale et nécessité de prévenir ou de gérer la néphrotoxicité du médicament.
(3) CMI > 500 mg/l.

Endocardites à staphylocoque (Tableau 72-V)

S. aureus est responsable d'EI aiguës associées à un taux de mortalité élevé (> 45 p. 100 sur valve prothétique), alors que les staphylocoques à coagulase négative sont plus souvent à l'origine d'infections valvulaires prolongées.

TRAITEMENT PROBABILISTE D'UNE EI AVANT OU SANS DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE (Tableau 72-VI)

L'antibiothérapie probabiliste doit être réservée exclusivement aux situations urgentes de sepsis sévère et d'insuffisance cardiaque. Il s'agit de situations difficiles, la documentation bactériologique pouvant être faite sur une pièce opératoire secondairement. Il convient de cibler le germe le plus probable en fonction de la porte d'entrée présumée.

TRAITEMENT DES EI À HÉMOCULTURES NÉGATIVES, APRÈS DOCUMENTATION BACTÉRIOLOGIQUE

Il est présenté dans le tableau 72-VII.

INDICATION CHIRURGICALE

La chirurgie doit être envisagée dans l'urgence en cas de défaillance hémodynamique d'origine septique et/ou cardiogénique [3]. Un remplacement valvulaire sera nécessaire au cours de l'évolution de l'endocardite chez 50 p. 100 des malades.

Le remplacement valvulaire doit être discuté dans les cas suivants :

— végétation supérieure à 10 mm associée à un antécédent d'embolie malgré une antibiothérapie adaptée ;

— végétation supérieure à 10 mm associée à d'autres facteurs de gravité (insuffisance cardiaque, infection persistante après 1 semaine d'antibiothérapie, abcès) ;

— végétation de grande taille : 15 mm ou plus ;

— délabrement valvulaire responsable d'une insuffisance cardiaque non jugulée médicalement ;

— désinsertion ou obstruction d'une prothèse mécanique.

La documentation bactériologique sera faite par PCR ARN 16S sur la pièce opératoire en cas de décapitation de l'infection. L'amplifi-

Tableau 72-V **Traitement des endocardites infectieuses à staphylocoques.**

Situations cliniques	Bactérie	Absence d'allergie à la pénicilline		Allergie à la pénicilline		Durée
		Antibiotique	Posologie	Antibiotique	Posologie	
Valve native	*Staph.* méti-S	Oxacilline ± gentamicine[2]	200 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomicine[1] ± gentamicine[2]	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4 à 6 semaines 3 à 5 jours
	Staph. méti-R	Vancomicine ± gentamicine[2]	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j	Vancomicine[1] ± gentamicine[2]	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j	4 à 6 semaines 3 à 5 jours
Valve prothétique	*Staph.* méti-S	Oxacilline + gentamicine + rifampicine	150 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20 à 30 mg/kg/j	Vancomicine[1] + gentamicine + rifampicine	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20 à 30 mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 jours)
	Staph. méti-R	Vancomicine + gentamicine + rifampicine[3]	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20 à 30 mg/kg/j	Vancomicine[1] + gentamicine + rifampicine[3]	30 mg/kg/j 3 mg/kg/j 20 à 30 mg/kg/j	≥ 6 semaines (gentamicine 15 jours)

(1) Alternative : teicoplanine si souche sensible, en maintenant les taux sériques résiduels entre 20 et 30 mg/l.
(2) Sauf si souche résistante à la gentamicine.
(3) Si souche résistante à la rifampicine, discuter d'associer à la vancomycine un ou deux autres antibiotiques, selon les données de l'antibiogramme.

Tableau 72-VI **Traitement probabiliste d'une endocardite infectieuse sans documentation bactériologique.**

Antibiotique	Posologie	Durée (semaines)	Commentaires
EI sur valves natives			
Amoxicilline-clavulanate	2 g-200 mg/j 6/j	4 à 6	Si les hémocultures restent négatives, se référer à un spécialiste de maladies infectieuses
+ gentamicine	3 mg/kg/j	2	
Vancomicine	30 à 40 mg/kg/j	4 à 6	En cas d'allergie à la pénicilline
+ gentamicine	3 mg/kg/j	4 à 6	
+ ciprofloxacine	800 mg/j en 2 fois IV ou 1 000 mg/j en 2 fois PO	4 à 6	La ciprofloxacine n'est pas toujours efficace sur *Bartonella*. Discuter l'ajout de doxycycline en cas de forte suspicion de bartonellose
EI précoces (< 12 mois après la pose) sur prothèse : cibler le staphylocoque			
Vancomycine	30 à 40 mg/kg/j	6	Si évolution défavorable, discussion avec un spécialiste de maladies infectieuses pour modification de l'antibiothérapie et l'indication de la chirurgie
+ gentamicine	3 mg/kg/j	2	
+ rifampicine	1 200 mg/j IV ou PO en 2 fois	6	
EI tardives (> 12 mois après la pose) sur prothèse			
Traitement identique à celui des EI sur valves natives			

Tableau 72-VII **Traitement des endocardites infectieuses à hémocultures négatives, après documentation bactériologique.**

Micro-organisme	Schéma thérapeutique	Commentaire
Brucella	Doxycycline 200 mg/j PO + cotrimoxazole 1 600/320 mg/j PO en 2 fois + rifampicine 1 200 mg/j PO en 2 fois	Durée de traitement : au moins 3 mois Objectif thérapeutique : titre d'anticorps < 60
Coxiella burnetii	Doxycycline 200 mg/j PO + hydroxychloroquine 200 à 600 mg/j PO en 2 fois, *ou* + ofloxacine 400 mg/j PO en 2 fois	Durée de traitement : au moins 18 mois Objectif thérapeutique : titre d'IgG de phase I < 200 et titres d'IgA et IgM < 50
Bartonella	Ceftriaxone 2 g/j IV ou amoxicilline 12 g/j IV en 4 à 6 fois, *ou* + doxycycline 200 mg/j PO + gentamicine 3 mg/kg/j	Durée de traitement : 6 semaines, dont 3 semaines avec la gentamicine
Tropheryma whipplei	Doxycycline 200 mg/j PO + hydroxychloroquine 200 à 600 mg/j PO, *ou* Cotrimoxazole 1 600/320 mg/j en 2 fois (après induction par amoxicilline + gentamicine pendant 2 semaines ?)	La durée optimale de traitement n'est pas connue (> 12 mois)

cation du génome bactérien permettra secondairement d'identifier la nature du pathogène par analyse génomique.

En revanche, en cas de végétation de grande taille sans insuffisance valvulaire, et avec une bonne réponse au traitement antibiotique, la possibilité d'un traitement médical doit être envisagée.

Un accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué ne contre-indique pas la chirurgie, à condition d'éliminer une transformation hémorragique. En revanche, l'hémorragie intracérébrale contre-indique la chirurgie du fait d'une majoration du saignement en per opératoire ; celle-ci devra être différée.

L'âge avancé ne doit pas constituer un obstacle, la mortalité de ces patients étant nettement améliorée par la chirurgie.

ANTI-AGRÉGATION ET ANTICOAGULATION

L'anti-agrégation ne diminue pas le risque embolique et est contre-indiquée dans l'endocardite en raison d'un risque accru de saignement [2].

Dans de nombreux cas, l'initiation ou la poursuite d'une anticoagulation est nécessaire (prothèse valvulaire mécanique notamment). Son initiation est envisagée en l'absence de saignement, notamment encéphalique, et au cas par cas, en fonction du bénéfice/risque, avec dosage régulier de l'activité anti-Xa afin d'éviter tout surdosage.

CO-MORBIDITÉS LIMITANTES

Une vigilance toute particulière est à porter à l'insuffisance rénale, qui complique souvent l'évolution de l'EI (toxicité conjuguée des aminosides et de l'iode, glomérulopathie fréquente). Il convient de réaliser systématiquement des dosages de pic et résiduels. La durée de traitement par aminoside dans les EI à entérocoques doit être pondérée à la survenue d'une insuffisance rénale et peut être diminuée à 2 semaines sous réserve d'une bonne réponse clinique initiale [6]. La néphrotoxicité étant latente, le malade doit être parfaitement hydraté afin de prévenir et de limiter une part fonctionnelle qui précipite l'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance cardiaque, le risque d'œdème pulmonaire doit pondérer cette hydratation.

PROPHYLAXIE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Les indications de l'antibioprophylaxie ont été récemment réduites [3] à la réalisation de geste dentaire à haut risque (nécessitant la manipulation des gencives, ou de la région péri-apicale ou la perforation de la muqueuse buccale), chez des patients porteurs de cardiopathie à haut risque (prothèse valvulaire, cardiopathie congénitale cyanogène, antécédent d'EI). Elle consiste en une prise de 2 g d'amoxicilline per os, 1 heure avant le geste.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bertagna F, Bisleri G, Motta F et al. Possible role of 18-FDG-PET/CT in the diagnosis of endocarditis : preliminary evidence from a review of the literature. Int J Cardiovasc Imaging, 2012, *28* : 1417-1425.

2. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol, 2003, *42* : 775-780.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) : the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2009, *30* : 2369-2413.
4. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis, 2000, *30* : 633-638.
5. Mahr A, Batteux F, Tubiana S et al. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis : an analysis of 109 cases. Abstract of the 16th International Vasculitis ANCA Workshop, 9-14 November 2012.
6. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999 : can shorter therapy with aminoglycosides be used ? Chin Infect Dis, 2002, *34* : 159-166.
7. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales. CMIT VIVACTIS, 2012.

Chapitre 73

Myocardites et myopéricardites

Linda Aïssou et Christophe Meune

La myocardite aiguë est une inflammation aiguë du myocarde ; il ne s'agit pas d'une maladie exceptionnelle [8, 32]. La forme clinique des myocardites est très hétérogène ; ses causes sont nombreuses [16], les symptômes et la présentation initiale vont de la péricardite aiguë avec élévation de troponine [6, 7, 24] à l'infarctus du myocarde à coronaire saine [2, 25, 27, 45] et à l'insuffisance cardiaque [21, 29, 46].

L'une des conséquences est la difficulté pour le praticien d'établir le diagnostic. L'absence de diagnostic peut être très préjudiciable car les myocardites sont responsables de près de 10 p. 100 des cas de cardiomyopathie dilatée [18, 19] et sont une cause fréquente de mort subite chez les patients jeunes, de moins de 40 ans [11, 39].

En théorie, le diagnostic de certitude de myocardite est histologique et repose sur les critères de Dallas [3]. Néanmoins, la faible sensibilité de la biopsie endomyocardique, le manque d'expérience de nombreux centres, le risque de complications et le développement d'outils non invasifs prometteurs expliquent le très faible nombre de biopsies réalisées en pratique clinique chez les patients suspects de myocardite aiguë [4, 44]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est actuellement considérée comme le *gold standard* pour le diagnostic de myocardite en pratique quotidienne [1, 13, 27, 28, 30, 31].

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des myocardites chez l'homme est imparfaitement connue. La majorité de nos connaissances est extrapolée à partir

d'études expérimentales menées chez l'animal après infection par des virus à tropisme cardiaque.

La *première phase*, de durée brève (quelques jours), correspond à l'infection virale. Elle est responsable d'une nécrose myocardique et entraîne une activation du système immunitaire. L'activation des récepteurs de type Toll entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le *tumor necrosis factor* α (TNF-α) et l'interleukine 1β (IL-1β). Ces cytokines pro-inflammatoires vont attirer de nombreuses cellules immunitaires et sont responsables de lésion des cardiomyocytes [15].

La *deuxième phase*, de durée intermédiaire, est responsable de la majorité des lésions observées. Elle est due à la persistance de l'activation immunitaire en dépit de la disparition du virus (dans la majorité des cas). L'immunité cellulaire joue ici un rôle majeur en favorisant la destruction des myocytes par les cellules *natural killer* ou par le biais de la sécrétion de cytokines [15].

Enfin, la *troisième phase*, prolongée, peut aboutir au remodelage ventriculaire et à la dysfonction chronique. Son origine est multifactorielle et plusieurs hypothèses ont été avancées, comme la persistance d'une réplication virale active intramyocardique, la réaction inflammatoire et/ou auto-immune. Il semble néanmoins que les cytokines profibrotiques telles le TNF-α, l'IL-1β, IL-4, IL-17 et le *transforming growth factor* β_1 (TGF-β_1) initient le remodelage durant la phase aiguë de la myocardite, ce qui va aboutir à des lésions de fibrose plusieurs semaines ou mois après [13].

Enfin, certains auteurs ont également suggéré que l'existence d'un spasme coronaire favoriserait cette évolution des myocardites virales vers la dilatation et la dysfonction ventriculaire chronique.

DÉFINITION ET CAUSE

La myocardite aiguë est une inflammation aiguë du myocarde ; elle peut être isolée ou associée avec une péricardite (tableau de myopéricardite).

Les myocardites peuvent être la conséquence d'une atteinte infectieuse virale, bactérienne, parasitaire, fongique, être d'origine toxique ou être associée à une maladie de système (Tableau 73-I). Enfin, la myocardite du péripartum doit être citée à part car son mécanisme diffère de celui des autres myocardites ou myopéricardites.

En Europe et en Amérique du Nord, les causes infectieuses virales sont les plus fréquentes. Actuellement, le parvovirus B19, le virus herpès du groupe 6 (HHV-6) et, dans une moindre mesure, le cytomégalovirus

Tableau 73-I **Causes des myocardites [13].**

Virus	*Bactéries*	*Toxiques*	*Hypersensibilité*
Adénovirus	*Chlamydiæ*	Anthracyclines	Céphalosporines
Chikungunya	Choléra	Arsenic	Clozapine
Virus Cocksackie B	Mycoplasme	Catécholamines	Diurétiques
Cytomégalovirus	*Neisseira*	Cocaïne	Insectes
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Salmonelle	Cuivre	Lithium
Fièvre jaune	Staphylocoque	Éthanol	Sulfamides
Virus hépatite C	Streptocoque	Monoxyde de carbone	Toxine tétanique
Virus herpès simplex (HSV)	Tétanos	Mercure	Tétracyclines
VIH	Tuberculose	Plomb	Maladies systémiques
Influenzæ	Spirochètes	Protozoaires	Hyperéosinophilie
Parvovirus B19	Leptospirose	Maladie de Chagas	Maladie de Kawasaki
Virus de la poliomyélite	Maladie de Lyme	Leishmanioses	Sarcoïdose
Rubéole	Syphilis	Paludisme	Sclérodermie systémique
Virus varicelle-zona (VZV)			Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
			Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)

(CMV) ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont les plus rencontrés [5, 9, 26]. Le clinicien doit donc être particulièrement vigilant en période d'épidémie virale, y compris à des agents peu fréquents [43].

Parmi les atteintes toxiques, il faut citer en premier lieu l'alcool et certaines chimiothérapies, mais aussi les catécholamines, la cocaïne, certains antirétroviraux et certains venins [9].

Les myocardites d'hypersensibilité ont habituellement un contexte évocateur avec fièvre, hyperéosinophilie, signes cutanés et articulaires, l'origine médicamenteuse est fréquente.

Enfin, une myocardite ou une myopéricardite peuvent survenir au cours d'une connectivite, notamment chez les patients atteints de sarcoïdose ou de sclérodermie systémique [37].

INCIDENCE

Les formes fulminantes sont exceptionnelles (10 cas pour un million d'habitants et par an) et leur incidence semble inchangée depuis de nombreuses années [22, 35].

À l'opposé, une myocardite a été responsable de 9,6 p. 100 des cas de cardiopathie dilatée dans une large série [19].

Dans 4 à 20 p. 100 des morts subites des adultes jeunes, appelés au service militaire et/ou athlètes, une myocardite a pu être prouvée [12, 33].

Dans notre expérience personnelle, en région urbaine, l'incidence des myocardites aiguës prouvées correspond à 0,6 p. 100 de l'ensemble des admissions (données personnelles).

DIAGNOSTIC POSITIF

SIGNES CLINIQUES ET SYMPTÔMES

La myocardite est une pathologie plus fréquente chez l'homme (40 ans environ), volontiers hivernale. La majorité des patients ont des facteurs de risque d'athérosclérose (au moins un facteur de risque chez 75 p. 100 des patients) et la douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent. Chez plus de la moitié des patients, les caractéristiques sémiologiques de cette douleur évoquent une origine coronarienne.

Dans certains cas, le symptôme principal est la dyspnée, les signes cliniques sont ceux de l'insuffisance cardiaque, pouvant aller jusqu'au choc cardiogénique.

Tableau 73-II **Circonstances cliniques devant faire systématiquement rechercher une myocardite.**

Insuffisance cardiaque – chez adulte jeune – forme grave, voire choc cardiogénique d'emblée – précession épisode pseudo-infectieux – coexistence de troubles conductifs
Douleur thoracique – tableau d'infarctus du myocarde « à coronaires saines » – péricardite aiguë
Mort subite de l'adulte jeune Dans tous les cas, lorsque la fièvre et/ou les signes généraux sont importants

La fièvre à l'admission ou l'existence de signes généraux (arthralgies, myalgies) sont certes évocatrices mais très rares (Tableau 73-II). La notion d'épisode infectieux récent doit être recherchée avec attention car elle est très évocatrice ; elle est plus fréquente dans les cas de myocardite fulminante.

L'électrocardiogramme peut être normal (un tiers des patients), montrer des troubles conductifs auriculoventriculaires, une hyperexcitabilité ventriculaire ou supraventriculaire, des troubles de la repolarisation diffus ou parfois systématisés comme lors d'un infarctus du myocarde [2, 45].

EXAMENS BIOLOGIQUES

La libération dans la circulation de l'isoforme cardiaque de la troponine I ou T (cTnI ou cTnT) signe la lésion et/ou la mort cellulaire. De plus, leur valeur est corrélée à la gravité de la maladie [42]. Néanmoins, plusieurs études ont suggéré que la seule mesure de la concentration de Tn à l'admission avait une faible sensibilité, inférieure à 50 p. 100, pour le diagnostic de myocardite [13, 41]. Le développement récent des dosages hypersensibles de Tn devrait améliorer la méthode [38].

PEPTIDES NATRIURÉTIQUES

Les peptides natriurétiques de type B (BNP et son extrémité N-terminale, le NT-proBNP) sont des marqueurs de contrainte ventriculaire et s'élèvent chez les patients atteints myocardite [41].

Tableau 73-III **Examens paracliniques immédiats et ceux pouvant être différés.**

Examen	Réalisation	Intérêt diagnostique	Intérêt pronostique
Examens immédiats			
ECG	Systématique	±	–
Troponine	Systématique	+	++
BNP/NT-proBNP	Recommandée	+	++
NFS	Systématique	+	–
VS, CRP	Systématique	+	–
Échocardiographie	Systématique	+ (forme fulminante ?)	+++
Coronarographie	Pour éliminer un infarctus du myocarde Inutile si diagnostic affirmé à IRM	+ (diagnostic différentiel)	–
Examens pouvant être différés			
TNF-α, IL-10, FAS	Rarement	++	++
Sérologies virales	VIH systématique Autres rarement faites	+	–
Recherche d'une connectivite	Seulement si orientation	–	–
IRM	Systématique	+++	+++
Biopsie endomyocardique	Rarement	++	+

MARQUEURS D'INFLAMMATION

Les marqueurs non spécifiques d'inflammation, tels que l'augmentation de la vitesse de sédimentation ou l'élévation de la protéine C réactive (CRP) et l'hyperleucocytose, sont fréquents mais rarement utilisés à titre diagnostique du fait de leur absence de spécificité.

D'autres marqueurs plus spécifiques s'élèvent, mais sont rarement utilisés en pratique clinique : la protéine soluble Fas et le ligand du Fas appartenant à la famille du TNF, le TNF-α et l'IL-10 [20].

RECHERCHE D'AUTO-ANTICORPS

Les patients atteints de myocardite développent fréquemment des auto-anticorps antimyosine cardiaque ou antirécepteur β-adrénergique (59 p. 100), mais là encore ces dosages ne sont pas réalisés en routine.

RECHERCHE DE L'AGENT RESPONSABLE

Le bilan étiologique des myocardites est largement dominé par la recherche d'agents infectieux viraux.

La valeur diagnostique des sérologies virales est limitée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la plupart des virus responsables de myocardite sont largement prévalants dans la population générale. De plus, les phénomènes de réactivation, de réinfection, certaines réactions croisées et la durée limitée de positivité des IgM peuvent fausser l'interprétation. En pratique, seule la sérologie VIH est systématiquement effectuée.

La recherche directe de la présence de l'agent infectieux est en théorie plus pertinente. Les mises en culture de tissus biologiques, la PCR et l'immunohistochimie peuvent ainsi permettre de localiser le virus dans le sang et surtout dans le myocarde après biopsie [13].

IMAGERIE

Échocardiographie

Il n'existe pas de signe spécifique des myocardites.

Les patients avec myocardite fulminante ont souvent une hypertrophie myocardique, sans dilatation cavitaire, et une dysfonction contractile majeure. Au contraire, dans les formes aiguës non fulminantes, il n'existe pas d'hypertrophie myocardique, les cavités sont dilatées et il existe une dysfonction contractile [17].

La coexistence d'un épanchement péricardique et d'une dysfonction contractile oriente vers le diagnostic de myopéricardite, mais elle n'est pas suffisante pour se dispenser des autres examens.

Le principal intérêt de l'échocardiographie est de permettre d'écarter certaines causes d'insuffisance cardiaque, comme les cardiopathies congénitales et les valvulopathies, de rechercher un épanchement péricardique associé compressif (tableau de myopéricardite avec tamponnade) et d'évaluer la sévérité de l'atteinte ventriculaire gauche. La présence d'une fonction ventriculaire droite altérée est également un marqueur de mauvais pronostic.

Coronarographie

Elle ne permet pas d'affirmer le diagnostic de myocardite, mais elle est souvent indispensable en urgence afin d'éliminer un infarctus (dans près de 70 p. 100 des observations rapportées).

IRM cardiaque

L'IRM est actuellement considérée comme le *gold standard* pour affirmer le diagnostic. On recherchera un rehaussement tardif de la paroi libre du ventricule gauche en séquence T2 après injection de gadolinium qui respecte le sous-endocarde, notamment au niveau de la paroi inféro-latérale.

La sensibilité de la méthode dépend des critères diagnostiques retenus et varie entre 67 et 88 p. 100 [13, 23].

L'IRM est également utile pour guider les biopsies.

De plus, elle permet, dans les formes plus tardives de la maladie, au stade de cardiomyopathie dilatée, de différencier une origine ischémique et non ischémique.

BIOPSIE ENDOMYOCARDIQUE

Si la biopsie endomyocardique est le seul examen permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic de myocardite aiguë, elle est rarement réalisée par la majorité des équipes cliniques car sa supériorité, par rapport aux nouvelles méthodes non invasives (IRM surtout), n'est pas démontrée dans la majorité des cas.

En 2007, les sociétés savantes américaines et européennes recommandaient la réalisation de biopsies (recommandations de classe I) en cas d'insuffisance cardiaque aiguë sévère (nécessitant un support inotrope ou une assistance mécanique), survenant moins de 2 semaines

après un épisode viral et chez les patients avec suspicion de myocardite fulminante [10].

La fréquence des complications rapportées par les équipes expertes (pneumothorax, embolie gazeuse, perforation myocardique, décès) ne dépasse pas 1 p. 100.

Selon les critères de Dallas, le diagnostic de myocardite associe infiltrat inflammatoire et nécrose myocytaire.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La myocardite ou la myopéricardite sont une urgence vitale. Leur simple suspicion impose une hospitalisation immédiate en unité avec monitoring cardiaque.

La principale complication immédiate est l'insuffisance cardiaque aiguë, voire sa forme grave, le choc cardiogénique, qui peut être réfractaire et nécessiter des thérapeutiques lourdes comme l'assistance circulatoire et/ou la transplantation.

Les autres complications immédiates sont la survenue possible de troubles du rythme ou de conduction, qui peuvent engager le pronostic vital, et la tamponnade en cas de myopéricardite.

À long terme, le risque est l'évolution vers une cardiomyopathie dilatée responsable d'insuffisance cardiaque chronique.

De façon surprenante, le pronostic à long terme est inversement proportionnel à la gravité initiale comme l'ont montré McCarthy et al. dans une série récente de 147 patients, dont 132 avec myocardite aiguë, et 15 avec myocardite fulminante ; la survie à 10 ans était de 45 p. 100 dans les formes aiguës contre 90 p. 100 dans les formes fulminantes [35]. Plus récemment, une équipe française a même rapporté, chez 41 patients atteints de myocardite fulminante grave nécessitant une assistance circulatoire, la récupération d'une fonction ventriculaire gauche normale chez 43 p. 100 d'entre eux et d'une qualité de vie normale [42].

TRAITEMENT

Les seules recommandations communément admises sont le repos au lit, le traitement symptomatique (de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme) et l'éviction de tout médicament non indispensable afin d'éviter les myocardites d'hypersensibilité.

Les autres traitements sont soit délétères, soit ont été étudiés sur des modèles animaux ou dans des études non randomisées.

REPOS AU LIT

Le repos au lit est la plus ancienne des recommandations et est impératif durant les phases précoces de la maladie. Son efficacité a été récemment prouvée par des études expérimentales menées chez le porc et la souris, et quelques essais cliniques.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Il est fondamental. Les médicaments inotropes négatifs doivent être contre-indiqués (bêtabloquants inclus) lors de la phase aiguë. En cas de choc cardiogénique, il ne faut pas hésiter à recourir aux inotropes positifs et à l'assistance circulatoire en transférant les patients dans un centre médicochirurgical adapté.

Une fois la phase aiguë passée, le traitement est similaire à celui de l'insuffisance cardiaque chronique et repose, entre autres, sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bêtabloquants.

La digoxine a peu d'intérêt dans la prise en charge des myocardites ; elle ne réduit pas la mortalité dans l'insuffisance cardiaque et augmente expérimentalement l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

ASPIRINE ET AINS

L'aspirine à forte posologie ou les AINS sont à proscrire, y compris en cas de péricardite associée car ils favorisent la persistance et la réplication virale, ce qui peut entraîner une surmortalité [40].

IMMUNOSUPPRESSEURS

Seule une poignée d'études contrôlées ont comparé l'effet de différents immunosuppresseurs par rapport au placebo. Dans ces études, dont le récent Myocarditis Treatment Trial, les immunosuppresseurs étaient bien tolérés mais n'amélioraient pas le pronostic [34].

En conclusion, en dehors des atteintes cardiaques survenant dans le cadre de connectivites, la prescription d'immunosuppresseur doit être réservée aux seules formes actives, sévères, dont l'origine virale a pu être écartée avec certitude, et reposant sur des critères histologiques précis.

AGENTS ANTIVIRAUX, VACCINS ET IMMUNOGLOBULINES

Dans une étude récente, les immunoglobulines par voie intraveineuse n'ont pas montré de supériorité par rapport à un placebo chez des patients avec insuffisance cardiaque récente ; la faible proportion de patients avec myocardite prouvée histologiquement laisse encore néanmoins un espoir à ce traitement [36].

Pour les traitements antiviraux, il pourrait exister un bénéfice à condition qu'ils soient prescrits extrêmement précocement [14]. L'European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease (ESETCID), actuellement en cours, permettra peut-être de démontrer leur efficacité et de préciser leur condition de prescription.

AUTRES TRAITEMENTS EN COURS D'ÉVALUATION

De nombreux autres traitements sont à l'étude. Citons l'interleukine 2, l'interféron β, le TNF et les anticorps anti-TNF [14].

CONCLUSION

La première description des myocardites date de plus d'un siècle et demi et pourtant leur connaissance et leur traitement restent imparfaits, et leur fréquence est probablement sous-estimée.

Le caractère parfois insidieux, l'origine multifactorielle et le manque de spécificité des examens classiques peuvent être responsables de cette sous-estimation.

Il faut néanmoins souligner le rôle majeur de l'IRM et le développement de nouveaux marqueurs spécifiques.

Le traitement symptomatique est une priorité et de nombreux patients, notamment ceux atteints de myocardite fulminante, nécessitent une prise en charge médicochirurgicale lourde.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis : comparison of different approaches. J Am Coll Cardiol, 2005, *45* : 1815-1822.

2. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction : role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. Heart, 2000, *84* : 245-250.
3. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol, 1987, *1* : 3-14.
4. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis : death of Dallas criteria. Circulation, 2006, *113* : 593-595.
5. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. N Engl J Med, 2010, *362* : 1248-1249.
6. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur Heart J, 2000, *21* : 832-836.
7. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. Am J Cardiol, 2001, *87* : 1326-1328.
8. Codreanu A, Djaballah W, Angioi M et al. Detection of myocarditis by contrast-enhanced MRI in patients presenting with acute coronary syndrome but no coronary stenosis. J Magn Reson Imaging, 2007, *25* : 957-964.
9. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med, 2009, *360* : 1526-1538.
10. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Circulation, 2007, *116* : 2216-2233.
11. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol, 1991, *68* : 1388-1392.
12. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL et al. Sudden death in young adults : a 25-year review of autopsies in military recruits. Ann Intern Med, 2004, *141* : 829-834.
13. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. Heart, 2012, *98* : 835-840.
14. Fechner H, Pinkert S, Geisler A, Poller W, Kurreck J. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac Coxsackie virus infections. Molecules, 2011, *16* : 8475-8503.
15. Feldman AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol, 2000, *35* : 537-544.
16. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med, 2000, *343* : 1388-1398.
17. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. J Am Coll Cardiol, 2000, *36* : 227-232.
18. Felker GM, Hu W, Hare JM et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. Medicine, 1999, *78* : 270-283.
19. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med, 2000, *342* : 1077-1084.
20. Fuse K, Kodama M, Okura Y et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. Circulation, 2000, *102* : 2829-2835.
21. Grinda JM, Chevalier P, D'Attellis N et al. Fulminant myocarditis in adults and children : bi-ventricular assist device for recovery. Eur J Cardiothorac Surg, 2004, *26* : 1169-1173.
22. Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PP. Fulminant myocarditis. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, *5* : 693-706.

23. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation, 2010, *121* : 2462-2508.
24. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. J Am Coll Cardiol, 2003, *42* : 2144-2148.
25. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. Circulation, 2003, *108* : 945-950.
26. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. Circulation, 2005, *112* : 1965-1970.
27. Laissy JP, Hyafil F, Feldman LJ et al. Differentiating acute myocardial infarction from myocarditis: diagnostic value of early- and delayed-perfusion cardiac MR imaging. Radiology, 2005, *237* : 75-82.
28. Laissy JP, Messin B, Varenne O et al. MRI of acute myocarditis : a comprehensive approach based on various imaging sequences. Chest, 2002, *122* : 1638-1648.
29. Lemaitre F, Close L, Plein D et al. Acute myocarditis : from chest pain to cardiogenic shock. Ann Cardiol Angeiol, 2005, *54* : 97-102.
30. Liu PP, Yan AT. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of acute myocarditis : prospects for detecting myocardial inflammation. J Am Coll Cardiol, 2005, *45* : 1823-1825.
31. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis : a comparison to histology and molecular pathology. Circulation, 2004, *109* : 1250-1258.
32. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation, 2006, *114* : 1581-1590.
33. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden deaths in young competitive athletes : analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. Circulation, 2009, *119* : 1085-1092.
34. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med, 1995, *333* : 269-275.
35. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med, 2000, *342* : 690-695.
36. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation, 2001, *103* : 2254-2259.
37. Meune C, Avouac J, Wahbi K et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care : a controlled study of 100 consecutive patients. Arthritis Rheum, 2008, *58* : 1803-1809.
38. Meune C, Balmelli C, Twerenbold R et al. Patients with acute coronary syndrome and normal high-sensitivity troponin. Am J Med, 2011, *124* : 1151-1157.
39. Meune C, Joly LM, Chiche JD et al. Diagnosis and management of out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery spasm. Resuscitation, 2003, *58* : 145-152.

40. Meune C, Spaulding C, Mahe I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis : a review of the evidence from animal studies. Drug Saf, 2003, *26* : 975-981.
41. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr., Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure : differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. Clin Cardiol, 2007, *30* : 245-250.
42. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. Crit Care Med, 2011, *39* : 1029-1035.
43. Mirabel M, Vignaux O, Lebon P et al. Acute myocarditis due to chikungunya virus assessed by contrast-enhanced MRI. Int J Cardiol, 2007, *121* : e7-8.
44. Pophal SG, Sigfusson G, Booth KL et al. Complications of endomyocardial biopsy in children. J Am Coll Cardiol, 1999, *34* : 2105-2110.
45. Sarda L, Colin P, Boccara F et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. J Am Coll Cardiol, 2001, *37* : 786-792.
46. Simon MA, Kormos RL, Murali S et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. Circulation, 2005, *112* : 32-36.

Chapitre 74

Péricardite aiguë

Guillaume Geri et Patrice Cacoub

Le terme de péricardite désigne l'inflammation des feuillets du péricarde qui sont le siège de remaniements inflammatoires, avec afflux de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes, associés à un dépôt de fibrine et à une sécrétion liquidienne par la séreuse [1, 6]. La prévalence des péricardites aiguës, difficile à évaluer compte tenu des nombreuses formes pauci-symptomatiques, a été estimée à 1 p. 100 sur des séries autopsiques et jusqu'à 5 p. 100 des patients hospitalisés pour douleur thoracique. Les causes des péricardites sont nombreuses et très variées. On les classe en causes infectieuses et non infectieuses (néoplasiques, post-opératoires, métaboliques et maladies systémiques). Cependant, environ 70 p. 100 des péricardites aiguës restent de cause indéterminée et sont dénommées péricardites idiopathiques. Les complications possibles d'une péricardite aiguë sont la rechute, la tamponnade et la péricardite chronique constrictive. Une péricardite récidivante est habituellement définie par la survenue de deux rechutes après un premier épisode. Elle est à distinguer de la péricardite chronique qui correspond à la persistance de l'inflammation péricardique pendant plus de 3 mois après l'épisode aigu. Ces deux cadres nosologiques sont en fait très proches et leurs présentations, leurs causes et leur évolution sont proches. Les rechutes de péricardite surviennent chez 20 à 50 p. 100 des patients après un premier épisode.

PÉRICARDITE AIGUË

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif d'une péricardite aiguë repose sur la conjonction d'un tableau clinique évocateur, et de signes électro- et échocardio-

graphiques. La douleur thoracique est typiquement rétrosternale, aggravée par le décubitus et soulagée par l'antéflexion du tronc. Elle peut irradier dans le cou, les mâchoires et les membres supérieurs, égarant le diagnostic vers un syndrome coronarien aigu. Une irradiation vers la région scapulaire est classique et évocatrice, elle est due à la proximité du nerf phrénique. Un syndrome pseudo-grippal accompagnant la douleur doit faire évoquer le diagnostic. L'auscultation cardiaque met en évidence un frottement péricardique, bruit surajouté perceptible aux deux temps et pathognomonique de la péricardite, dans 50 p. 100 des cas. L'électrocardiogramme (ECG) montre typiquement un sus-décalage concave en haut et diffus du segment ST reflétant l'inflammation sous-épicardique. Un sous-décalage du segment PR est également évocateur du diagnostic.

Il peut exister une élévation de la troponine sérique I ou T au cours de la péricardite aiguë ; cependant, celle-ci reste le plus souvent modeste. Les signes ECG sont l'élément clef du diagnostic différentiel avec l'infarctus du myocarde. Bien que cette élévation de la troponine ne soit pas associée à un pronostic péjoratif, elle est le signe d'une inflammation du myocarde devant faire rechercher une myocardite associée, au mieux par une IRM cardiaque. Le syndrome inflammatoire biologique est inconstant au cours des péricardites aiguës et son absence ne doit pas faire éliminer le diagnostic. La protéine C réactive peut être subnormale et contraster avec une élévation modérée, voire importante de la vitesse de sédimentation. La radiographie du thorax n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle montre un élargissement de la silhouette cardiaque avec un « cœur en carafe » lorsque l'épanchement est supérieur à 250 ml, en l'absence de cardiopathie sous-jacente. L'échocardiographie transthoracique objective l'épanchement péricardique et recherche des complications hémodynamiques telles que la tamponnade réalisant le tableau d'insuffisance cardiaque droite aiguë. Elle permet, si nécessaire, de guider le drainage péricardique, réduisant le risque de complications à moins de 5 p. 100 des cas. Une fièvre supérieure à 38 °C, un épanchement péricardique abondant, une évolution subaiguë, une immunodépression et l'association à une myocardite ont été rapportés comme facteurs de mauvais pronostic dans les péricardites aiguës [4].

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Faut-il faire un bilan devant un premier épisode de péricardite aiguë ?

Les causes des péricardites aiguës sont multiples (Tableau 74-I) et la réalisation d'un bilan étiologique devant un premier épisode

Tableau 74-I **Causes des péricardites aiguës et leur fréquence.**

Causes fréquentes	**Fréquence (p. 100)**
Idiopathique	75-90
Infectieuse	6-8
– virale	1-2
– bactérienne	1-2
– tuberculeuse	4
Post-infarctus du myocarde	5-10
Néoplasie	5-10
– poumon	40(1)
– sein	20(1)
– autres tumeurs solides	20(1)
– hémopathie	15(1)
– tumeurs primitives péricardiques	Rare
Causes rares (< 5 p. 100 de l'ensemble des cas de péricardites aiguës)	
Maladies systémiques	3-5
Trouble métabolique	
– hypothyroïdie	3-5
– insuffisance rénale chronique	5
Post-interventionnelle	< 1
Post-radique	< 1
Toxicité médicamenteuse	< 1
Les pourcentages indiqués sont les prévalences des différentes causes rapportées dans la littérature	

(1) Les pourcentages indiquent la prévalence relative des localisations primitives compliquées de péricardites néoplasiques.

dépend du contexte. Les péricardites à pyogène se présentent le plus souvent dans un tableau clinique évocateur et sont rarement isolées. Les prélèvements d'hémocultures, d'une porte d'entrée éventuelle et du liquide péricardique permettent le diagnostic microbiologique. La recherche de mycobactérie doit être systématiquement envisagée. Les

péricardites néoplasiques surviennent généralement dans un contexte évoquant rapidement le diagnostic. Le problème se pose pour les péricardites sans cause évidente après une évaluation clinique soigneuse et étiquetées idiopathiques. Le consensus européen de 2004 sur la prise en charge des péricardites ne recommande, à visée diagnostique, que le dosage des marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive, fibrinogène, vitesse de sédimentation), une numération-formule sanguine et un taux de lactate déshydrogénase (LDH). Les dosages de la troponine et de la fraction MB des enzymes musculaires ([CPK] créatine phosphokinase) sont recommandés afin d'éliminer une myocardite associée [5]. Un bilan plus large, virologique et immunologique, n'est pas recommandé en première intention.

Traitement d'une péricardite aiguë

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont le traitement de première ligne des accès inflammatoires et permettent la rémission de l'épisode dans plus de 80 p. 100 des cas. La colchicine est efficace dans le traitement et la prévention des rechutes de péricardites [2, 3]. Les études prospectives COPE et CORE ont montré une supériorité de l'association colchicine-aspirine versus aspirine seule dans le traitement de première intention du premier et du deuxième épisode (COPE et CORE, respectivement) de péricardite aiguë en permettant une disparition plus fréquente des symptômes après 72 heures de traitement (11,7 versus 36,7 p. 100 ; p = 0,003) et du nombre de rechutes (10,7 versus 32,3 p. 100, p = 0,004). L'association aspirine plus colchicine semble donc le traitement le plus efficace à prescrire devant toute péricardite aiguë

PÉRICARDITE RÉCIDIVANTE

PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénie des péricardites récidivantes reste controversée : les hypothèses infectieuse, auto-immune et auto-inflammatoire sont débattues. L'hypothèse la plus souvent retenue est celle d'un processus auto-immun ou auto-inflammatoire localisé au péricarde, consécutif à un stimulus viral. Plus récemment, plusieurs équipes ont proposé de considérer les péricardites récidivantes comme une authentique maladie auto-inflammatoire du fait de la fréquence des péricardites lors des poussées de maladies auto-inflammatoires déjà identifiées telles que la fièvre méditerranéenne familiale ou le TRAPS. La péricardite

récidivante peut être la seule manifestation de ces fièvres héréditaires périodiques. Les péricardites récidivantes peuvent aussi rester un phénomène isolé, définissant ainsi un nouveau cadre nosologique.

CAUSES

Les causes des péricardites récidivantes sont proches de celles des péricardites aiguës. Il faut y ajouter les maladies auto-inflammatoires chroniques telles que la fièvre méditerranéenne familiale, le TRAPS et le syndrome d'hyper-IgD. Les prévalences des principales causes sont similaires dans les différents travaux, sauf dans la série pédiatrique rapportée par Raatikka et al. où les péricardites consécutives à une chirurgie cardiaque sont prédominantes.

Le bilan étiologique d'une péricardite récidivante vise à identifier une cause infectieuse, auto-immune ou auto-inflammatoire sous-jacente (Tableau 74-II). Il n'existe pas de recommandations précises sur le bilan diagnostique d'une péricardite récidivante idiopathique. Il semble nécessaire d'éliminer les causes infectieuses, notamment l'infection par le VIH

Tableau 74-II **Bilan diagnostique d'une péricardite récidivante.**

Recherche d'une maladie auto-immune – facteurs antinucléaires – anticorps anti-ADN double brin – fractions C3 et C4 du complément – anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles – TSH, anticorps antithyroïde
Recherche d'une cause infectieuse – BK tubages, culture BK sur liquide péricardique, Quantiféron® – hémocultures – sérologie VIH
Recherche d'une cause néoplasique – tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
Recherche d'une fièvre périodique héréditaire – recherche de la mutation du TNF-R_1 – recherche de la mutation *MEFV* – dosage des IgD, de l'activité MVK – recherche de la mutation de la MVK

MKV : mévalonate kinase.

et la tuberculose. Un bilan thyroïdien permet d'éliminer une péricardite associée à une thyroïdite d'Hashimoto, cause considérée comme classique et fréquente (30 p. 100, voire 80 p. 100 des patients présentant une hypothyroïdie présentent un épanchement péricardique), même si une fine lame d'épanchement péricardique est physiologique. La recherche d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-ADN double brin et la mesure des fractions C3 et C4 complément sérique sont à inclure dans ce bilan.

Devant une péricardite récidivante idiopathique réfractaire à l'association d'aspirine et de colchicine, il convient de dépister une maladie auto-inflammatoire puisque l'accès inflammatoire péricardique peut être la seule manifestation des fièvres périodiques. La recherche de la mutation génétique *MEFV*, des mutations du récepteur au TNF-α, un dosage des immunoglobulines D, de l'activité mévalonate kinase (MVK) et la recherche de la mutation de la MVK sont les outils diagnostiques. L'association de cas familiaux de péricardites récidivantes doit particulièrement faire rechercher ces causes.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge d'une péricardite récidivante secondaire à une pathologie identifiée repose sur le traitement de fond de cette maladie. Dans les formes idiopathiques, la stratégie reste mal codifiée.

Traitements de première ligne

L'association aspirine-colchicine est le traitement de référence, prescrite lors du deuxième épisode. En cas de réponse favorable, un arrêt de l'aspirine au bout de 3 mois et de la colchicine après 12 mois semble raisonnable. L'utilisation de la corticothérapie est problématique car, bien que largement utilisée, plusieurs travaux suggèrent l'effet néfaste de cette thérapeutique. Malgré quelques travaux isolés rapportant son efficacité sur l'accès inflammatoire aigu, le sevrage est le plus souvent long et difficile, ne permettant pas d'éviter les effets secondaires liés à la corticothérapie. Les rechutes sont fréquentes à la décroissance et empêchent le plus souvent un arrêt définitif. Dans les rares cas où la corticothérapie doit être utilisée, le clinicien doit viser la posologie la plus faible possible, avec une décroissance lente et un objectif d'arrêt définitif.

Thérapeutiques d'exception

Outre l'utilisation systémique des corticoïdes, l'injection intrapéricardique de triamcinolone est apparue efficace sur de petites séries

sur l'accès aigu inflammatoire et sur la prévention des rechutes, avec peu de complications. Les autres immunosuppresseurs ont été exceptionnellement utilisés. Dans les cas réfractaires, l'azathioprine, la ciclosporine, le méthotrexate et le cyclophosphamide ont été décrits comme efficaces. L'utilisation ponctuelle avec succès des immunoglobulines intraveineuses et de l'anakinra a également été rapportée. La péricardectomie, habituellement réservée aux péricardites chroniques constrictives, peut être proposée dans les cas réfractaires aux thérapeutiques médicamenteuses, sans succès assuré.

ÉVOLUTION

L'évolution des péricardites récidivantes est mal connue et l'aggravation vers une péricardite chronique constrictive est la principale crainte du clinicien. Cependant, l'évolution est dans plus de 90 p. 100 des cas favorable avec arrêt des accès inflammatoires. La péricardite récidivante n'expose que très rarement à la tamponnade.

CONCLUSION

La péricardite récidivante est une pathologie inflammatoire, dont la physiopathologie reste mal comprise. La colchicine associée aux AINS est le traitement de première ligne, avec une très bonne efficacité sur la durée des symptômes de l'accès inflammatoire et dans la prévention des rechutes. L'évolution est le plus souvent favorable, sans complication engageant le pronostic cardiaque à long terme. Les nouvelles biothérapies pourraient constituer de nouvelles possibilités thérapeutiques.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Geri G, Cacoub P. [What's new in recurrent pericarditis in 2011 ?] Rev Méd Interne, 2011, *32* : 736-741.
2. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (colchicine for recurrent pericarditis) trial. Arch Intern Med, 2005, *165* : 1987-1991.
3. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis : results of the colchicine for acute pericarditis (COPE) trial. Circulation, 2005, *112* : 2012-2016.
4. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation, 2007, *115* : 2739-2744.

5. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary : the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. Eur Heart J, 2004, *25* : 587-610.
6. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. Lancet, 2004, *363* : 717-727.

HÉMATOLOGIE ET CANCÉROLOGIE

Chapitre 75

Hyperéosinophilie

Jean-Emmanuel Kahn

GÉNÉRALITÉS

Le polynucléaire éosinophile (PNE) est une cellule caractérisée par son noyau bilobé, mais surtout par l'affinité tinctoriale de ses granules cytoplasmiques pour l'éosine. Ces granules cytoplasmiques constituent l'un des éléments majeurs de la dangerosité des PNE. Ils contiennent notamment quatre protéines cationiques (*major basic protein*, *eosinophil peroxydase*, *eosinophil cationic protein* et *eosinophil derived neurotoxin*) qui assurent en grande partie l'effet cytotoxique des PNE lorsque ces derniers sont activés et capables de sécréter leurs granules [2]. Les principales cibles tissulaires des PNE sont le cœur, le poumon (et les bronches), le tube digestif, la peau et le système nerveux (central et/ou périphérique).

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

PRINCIPES (Tableau 75-I)

L'hyperéosinophilie sanguine (HE) est définie par un chiffre de polynucléaires éosinophiles (PNE) circulants supérieur à 500/mm^3, mais l'on ne parle d'HE majeure qu'au-delà de 1 500/mm^3. Une HE ne doit donc jamais être négligée, même lorsqu'elle est modérée et/ou asymptomatique. Elle peut permettre le diagnostic précoce d'hémopathies graves et de cancers.

L'autre notion importante à considérer est la possibilité de lésions viscérales liées aux PNE, quels que soient les mécanismes sous-jacents et la maladie causale.

Tableau 75-I **Pièges et notions importantes devant une hyperéosinophilie (HE).**

Toute HE, même asymptomatique et modérée, impose un bilan étiologique complet
Toute HE, quelle qu'en soit la cause, impose la recherche d'un retentissement viscéral propre aux PNE, notamment cardiaque
La gravité d'une HE n'est pas corrélée au chiffre sanguin de PNE, mais à leur migration tissulaire
Il ne faut jamais retenir le diagnostic d'asthme ou d'eczéma « allergique » en présence d'une HE > 1 500/mm^3
Une HE associée à des manifestations viscérales peut être d'origine médicamenteuse, même en l'absence de manifestations cutanées
Toute éruption cutanée avec HE suspecte d'hypersensibilité médicamenteuse impose la recherche en urgence, et dans le suivi, d'une atteinte hépatique, rénale et cardiaque

En pratique, toute HE persistante, quel qu'en soit le chiffre, doit faire l'objet d'une prise en charge dont l'objectif sera double : déterminer la cause et rechercher un éventuel retentissement viscéral.

DIAGNOSTICS À NE PAS MANQUER (Figure 75-1)

Certaines maladies peuvent être responsables d'une HE dépassant rarement 1 500/mm^3 :
- l'atopie ;
- l'insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison) ;
- la tuberculose ;
- les parasitoses sans cycle tissulaire (oxyures, tænia, gale).

Cependant, la connaissance d'un état atopique ne permet pas de se dispenser d'investigations et le diagnostic d'atopie *ne* doit *jamais* être retenu devant une HE supérieure à 1 × 10^9/l sans explorations complémentaires, même dans un contexte évocateur. Parmi les exemples emblématiques, on retiendra la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss), trop souvent diagnostiquée au stade des manifestions sytémiques graves (myocardite, multinévrite), alors que les patients avaient depuis des mois un asthme avec une HE supérieure à 1 500/mm^3, étiqueté à tort d'atopique. Les grands cadres nosologiques à évoquer prioritairement devant une HE majeure sont les causes médicamenteuses, les infections à helminthes, les cancers et les hémopathies [3].

• *Parasites* : les causes des HE découvertes au décours d'un séjour en zone tropicale sont nombreuses, mais sont dues le plus souvent aux helminthes. L'enquête étiologique est orientée par la durée du

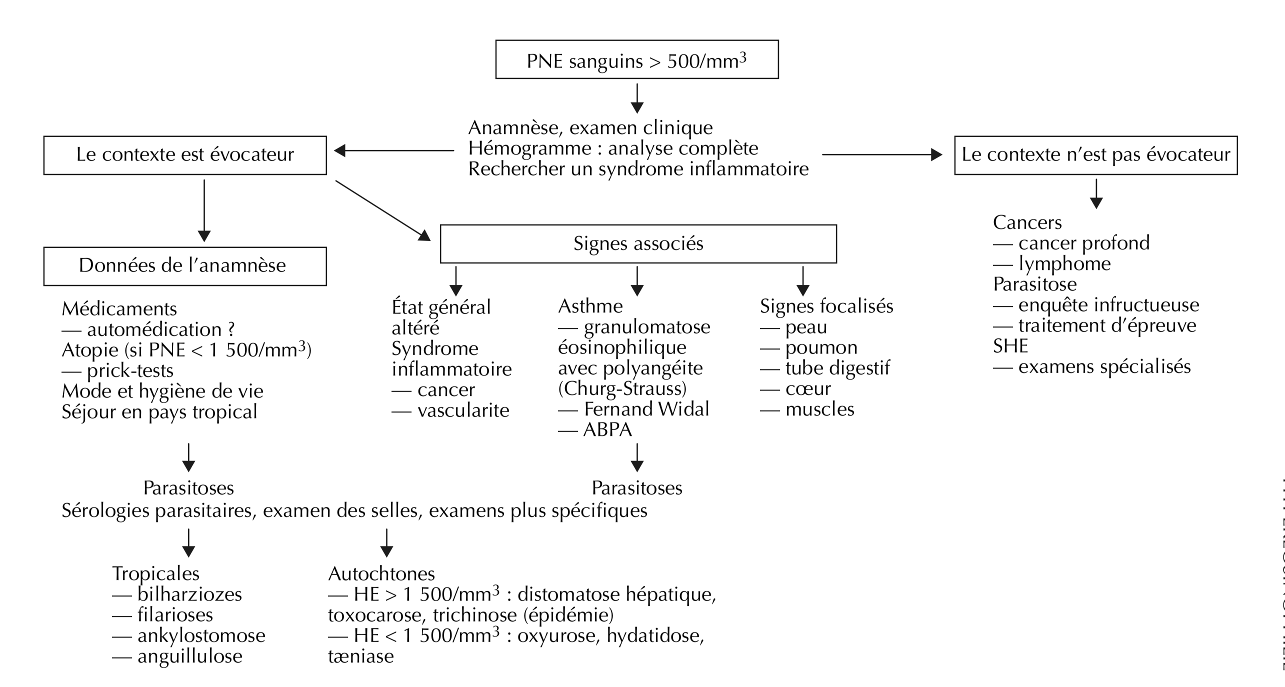


Figure 75-1 **Algorithme pour le diagnostic d'une hyperéosinophilie.** ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique ; SHE : syndrome d'hyperéosinophilie.

séjour, le mode de vie, le type d'alimentation, la zone géographique fréquentée et, surtout, les signes cliniques associés. Si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine, on évoque une toxocarose, surtout chez l'enfant en contact avec des animaux domestiques (syndrome de larva migrans viscérale), une distomatose hépatique et une trichinose (œdèmes, myalgies). Parmi ces causes, seule la toxocarose semble pouvoir être totalement asymptomatique et doit donc être recherchée par un diagnostic sérologique devant toute HE chronique asymptomatique d'un sujet n'ayant jamais quitté la France métropolitaine. On soulignera la possibilité d'HE associé au VIH ou au HTLV-1.

• *Causes médicamenteuses* : elles doivent être recherchées, de principe. Le plus souvent, l'enquête est délicate et l'implication d'un médicament difficile à établir. L'ancienneté de l'HE et le lien temporel entre son apparition et l'introduction d'un médicament sont des éléments essentiels du diagnostic. Une grande variété des produits peut être incriminée : anti-épileptiques, sulfamides, allopurinol, minocycline, antirétroviraux. Les HE médicamenteuses, parfois massives jusqu'à 200 000/mm^3, peuvent être de découverte fortuite et asymptomatique. Dans d'autres situations, elles s'accompagnent d'un simple rash cutané sans gravité, mais parfois de manifestations cliniques sévères, comme dans le syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), définit par l'association d'une éruption cutanée, d'une HE supérieure à 1 500/mm^3 et d'une atteinte viscérale. Le pronostic vital peut être engagé par une hépatite fulminante ou une insuffisance rénale aiguë.

• *Cancers* et *hémopathies* : toute HE doit faire éliminer un cancer solide ou une hémopathie, ce d'autant qu'elle s'associe à une franche altération de l'état général. On insistera sur la maladie de Hodgkin qui peut se présenter, chez le sujet jeune, par un simple prurit avec HE. Diverses anomalies moléculaires clonales sont à l'origine de syndromes myéloprolifératifs avec HE : FIP1L1-PDGFRA (la plus fréquente), V617F JAK2, translocations impliquant PDGFRB et FGFR1.

CAUSES RARES

Selon l'atteinte clinique prédominante, différents cadres étiologiques sont identifiés.

• *HE + manifestations ORL ± asthme* : syndrome de Fernand Widal (polypose nasosinusienne et asthme en relation avec la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) et granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (dont la présentation initiale peut se limiter à un asthme avec polypose sinusienne).

• *HE et manifestations respiratoires* : causes médicamenteuses (une fois encore à évoquer en priorité), parasitaires (migration de larves à

travers le parenchyme pulmonaire responsable d'un syndrome de Löffler), aspergillose bronchopulmonaire allergique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). Enfin, en l'absence de cause devant une HE associée à des images pulmonaires interstielles, on retient le diagnostic de pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (maladie de Carrington).

• *HE à présentation dermatologique* : le piège principal à éviter, par analogie avec l'association asthme-éosinophilie, est d'attribuer trop facilement une manifestation cutanée (éruption eczématiforme, prurit ou urticaire) avec HE à une cause allergique. Parmi les diagnostics à ne pas oublier, citons, après les causes médicamenteuses, les lymphomes T cutanés épidermotropes, dont le diagnostic de certitude peut être difficile, et la pemphigoïde bulleuse (piège dans sa phase pré-bulleuse). Enfin, on peut citer des entités plus rares : la mastocytose systémique, la maladie de Kimura, la folliculite pustuleuse à éosinophiles d'Ofugi, la cellulite à éosinophiles de Wells [3].

• *HE à présentation digestive* : l'HE peut s'intégrer dans le cadre d'une affection déjà identifiée (splénomégalie des hémopathies malignes, atteintes digestives des vascularites systémiques et des parasitoses). Elle est aussi classiquement présente dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), mais aussi dans la maladie cœliaque. En l'absence de diagnostic, une gastro-entérite à éosinophiles sera alors évoquée. On citera aussi l'œsophagite à éosinophiles, « nouvelle maladie » longtemps sous-diagnostiquée, où l'HE est toutefois rarement supérieure à 1 500/mm^3.

• *Maladies inflammatoires* : l'HE est habituelle au cours de deux vascularites associées aux ANCA : la granulomatose avec polyangéite (Wegener) mais surtout la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (HE dans 95 p. 100 des cas). La périartérite noueuse (PAN), la maladie des embolies multiples de cristaux de cholestérol, la fasciite de Shulman, le syndrome hyper-IgG_4 peuvent être responsable d'une HE. Les connectivites ou la sarcoïdose s'accompagnent rarement d'une HE, alors modérée.

• *Syndromes hyperéosinophiliques* (SHE) : en l'absence de cause identifiable devant une HE chronique inexpliquée supérieure à 1 500/mm^3, symptomatique ou non, l'hypothèse d'un SHE doit toujours être évoqué [1]. Il s'agit d'une pathologie rare, caractérisée par la possibilité d'une infiltration multiviscérale par des PNE avec une prédilection pour le cœur (fibrose endomyocardique), la peau, le système nerveux central et/ou périphérique, les poumons et le tractus intestinal. L'enquête recherchera alors des anomalies des lymphocytes T circulants définissant une SHE lymphoïde ou des arguments directs ou indirects pour un syndrome myéloprolifératif ou une leucémie chronique à PNE.

ATTITUDE PRATIQUE

Il faut distinguer l'exploration d'une HE modérée de celle d'une HE majeure. Dans le premier cas, la recherche de manifestations atopiques, un examen parasitologique des selles (avec scotch-test) et l'enquête médicamenteuse sont le plus souvent suffisants. En revanche, en l'absence de cause identifiable et devant la persistance de l'HE (après un traitement d'épreuve antiparasitaire), une prise en charge spécialisée devient nécessaire.

Il est difficile de retenir un schéma unique d'exploration d'une HE majeure en raison de la grande variété des atteintes organiques et des causes sous-jacentes. Le bilan comporte deux volets (qui doivent être réalisés dans le même temps) :

— recherche d'une cause ;
— retentissement de l'HE.

Le tableau 75-I propose une stratégie d'exploration, qui n'est qu'indicative et qui doit, bien entendu, être adaptée à la notion d'exposition aux helminthes, aux prises médicamenteuses et à la présentation clinique.

Concernant l'attitude thérapeutique, tous les médicaments imputables seront arrêtés avant même le résultat des examens complémentaires. Dans un second temps, un traitement d'épreuve antiparasitaire est souvent proposé. En l'absence de cause identifiée et de réponse au traitement antiparasitaire, la poursuite des explorations sera alors conduite dans un centre spécialisé (*voir* Tableau 75-I).

CONCLUSION

Toute hyperéosinophilie doit faire l'objet d'une enquête diagnostique approfondie, mais une cause médicamenteuse ou parasitaire doit être systématiquement évoquée.

Le retentissement de cette HE doit également être dépisté, notamment au niveau cardiaque. Lorsque le bilan de première intention ne permet pas de conclure ou en cas de syndrome hyperéosinophilique, la prise en charge se fera dans un service spécialisé.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Ackermann F et al. Syndromes hyperéosinophiliques : physiopathologie et actualités thérapeutiques. Rev Méd Interne, 2010, *31* : 268-276.

2. Kahn JE, Legrand F, Capron M, Prin L. Hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques. Encyl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13-009-A-10, 2011.
3. Staumont-Sallé D, Legrand F, Capron M. Delaporte E. Peau et éosinophilie. Encyl Méd Chir (Paris), Dermatologie, 98-705-A-10, 2007.

Chapitre 76

Thrombopénies

Sophie Park

La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150×10^9/l.

Il faut tout d'abord vérifier la réalité de la thrombopénie car il existe de fausses thrombopénies sur EDTA.

Il faut donc faire un frottis sanguin, qui peut montrer des amas de plaquettes, et vérifier le chiffre de plaquettes sur citrate ou au bout du doigt.

DIAGNOSTIC

La prise en charge est double : à la fois thérapeutique, dans l'urgence, et étiologique. Les deux enquêtes doivent être simultanées.

Le degré d'urgence de prise en charge dépend de critères cliniques et biologiques, qui influencent la morbidité et/ou mortalité.

Le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie périphérique existe et est grave (mortalité d'environ 5 p. 100). Il est d'autant plus grand que :

— le patient reçoit des anticoagulants ou des anti-agrégants intentionnels (aspirine, ticlopidine, clopidogel…) ou accessoires (AINS) ;

— il existe un purpura extensif ou muqueux (bulles buccales), surtout s'il prend un aspect en carte de géographie (évocateur d'une coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]) ou s'accompagne de saignements viscéraux ;

— il existe des hémorragies au fond d'œil (systématiques au-dessous de 20×10^9/l) ;

— les plaquettes sont inférieures à 20×10^9/l ;

— la thrombopénie a une origine centrale ;

— il y a une CIVD associée (même biologique) ;
— il existe un facteur anatomique de saignement : pathologie sous-jacente potentiellement hémorragique.

MYÉLOGRAMME

La recherche étiologique nécessite le myélogramme, qui est le premier examen à demander après avoir éliminé les causes évidentes comme les causes virales (oreillons, varicelle, mononucléose infectieuse, rubéole, et hépatite endémique, VIH), les connectivites ou la thrombopénie s'inscrivant dans un contexte d'alcoolisme ou de grossesse.

En effet, la thrombopénie peut avoir deux mécanismes : centrale ou par hyperdestruction (Figure 76-1).

• *Origine centrale* (médullaire) où les mégacaryocytes sont peu nombreux au niveau médullaire. L'aspect cellulaire dystrophique et la présence de cellules anormales orientent le diagnostic vers une leucémie ou un envahissement par métastases cancéreuses. Dans les thrombopénies modérées d'origine centrale (aux alentours de 80 000), la diminution du nombre de mégacaryocytes est difficile à mettre en évidence.

• *Hyperdestruction* ou *séquestration des plaquettes périphérique* : les plaquettes produites sont détruites dans la circulation ou dans la rate. La durée de vie des plaquettes est diminuée et il existe une mégacaryocytose médullaire.

EXPLORATIONS AUTRES QUE LE MYÉLOGRAMME

Premiers examens biologiques à visée étiologique

• Sérologies VIH, VHB, VHC.
• Anticorps antiphospholipides.
• Anticorps antinucléaires (AAN) : si positif, supérieur à 1/100e, certains patients vont évoluer vers le lupus viscéral et la réponse aux corticoïdes est moins bonne que pour le purpura thrombopénique immunologique (PTI).
• Thyréostimuline (TSH) : les thyroïdites peuvent être à l'origine de thrombopénie.
• Hémostase avec recherche des D-dimères et complexes solubles si suspicion de CIVD.

Si tous ces examens sont négatifs, on peut proposer une étude de la durée de vie des plaquettes qui ne se fait qu'en automarquage et donne une demi-vie des plaquettes qui n'est valable qu'au-dessus d'un

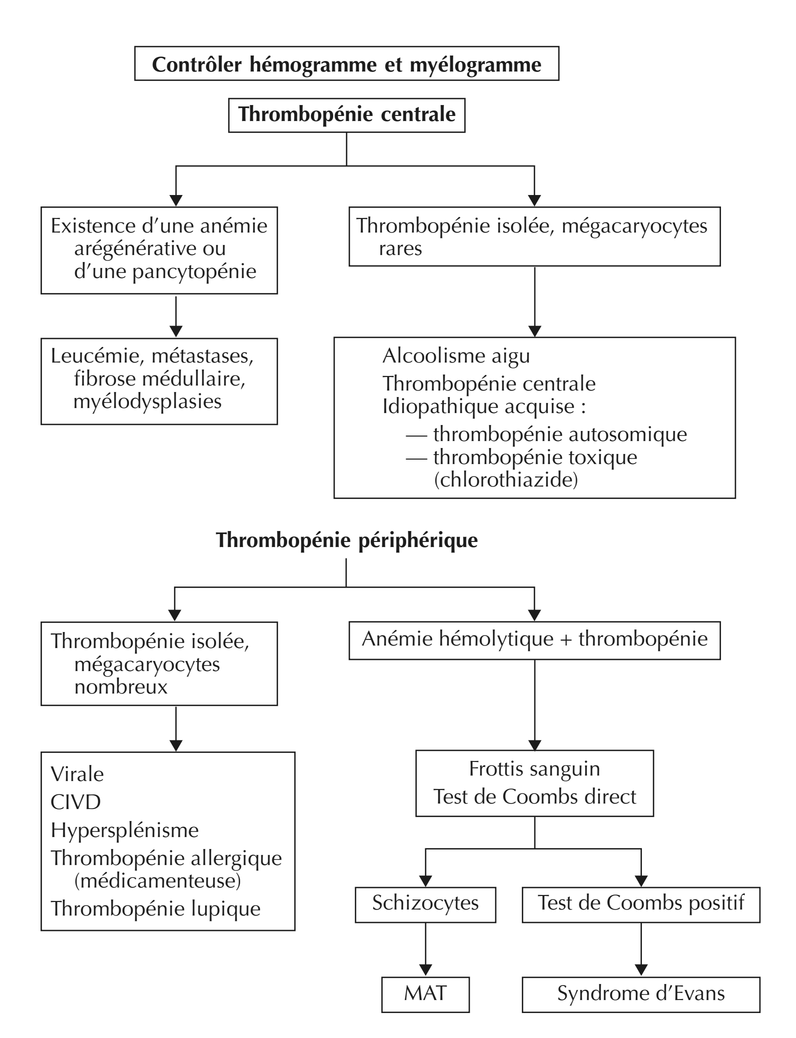


Figure 76-1 **Conduite à tenir devant une thrombopénie.** MAT : micro-angiopathie thrombotique.

chiffre de plaquettes de 20 000. Elle permet de confirmer la destruction périphérique, et il existe une corrélation entre le site de destruction de plaquettes et le taux de réussite de la splénectomie ; elle est donc utile si l'on hésite entre un traitement par anticorps anti-CD20 ou une splénectomie, chez une personne âgée (inutile chez le jeune où un test aux corticoïdes est plus rapide et efficace).

La recherche des anticorps antiplaquettes est inutile.

• *Test de Dixon* (première génération) : bonne sensibilité, mais spécificité nulle (faux positifs : cirrhose, sarcoïdose, hypergammaglobulinémie polyclonale, VIH). Ce test nécessite un chiffre minimal de plaquettes et il est faussement positif dans les cas de fixation non spécifique des fragments Fc des immunoglobines.

• *Test de MAIPA* : anticorps qui se fixe sur GpIIb/IIIa ou GpIb/IX, positif que dans 41 p. 100 des purpuras thrombopéniques immunologiques vrais, pas de rôle pronostique dans les PTI chronique, test coûteux et résultat en 3 semaines.

Une fois le diagnostic de PTI posé, le traitement peut se discuter.

TRAITEMENT

Il convient de distinguer deux situations.

URGENCE : 3 000 PLAQUETTES ET SIGNES HÉMORRAGIQUES PÉRIPHÉRIQUES

• Débuter les corticoïdes à 1 mg/kg pendant une période courte de 3 semaines, sans décroissance lente comme pour un lupus.

• Ig IV à 1 g/kg à J1 et ne passer le J2 que si les plaquettes restent basses et que les signes hémorragiques persistent.

• Ig IV plus efficaces que les bolus de corticoïdes.

• Ne pas répéter les Ig IV en traitement d'entretien. En présence d'une urgence neurochirurgicale vitale : faire Ig IV, bolus de méthylprednisolone (Solu-Médrol®), transfusions de plaquettes fractionnées uniquement si syndrome hémorragique.

Cinq pour cent des patients ont un risque de mourir de saignement (hémorragie intracérébrale et hémorragie intra-alvéolaire).

Si à un an d'évolution le patient reste toujours thrombopénique (< 30 000), on peut proposer la splénectomie.

En cas d'échec de la splénectomie : anticorps anti-CD20 ou analogues de la TPO (peptidomimétiques de la TPO : romiplostim ou eltrombopag).

THROMBOPÉNIE MODÉRÉE

On peut se passer initialement de traitement et surveiller à la fréquence d'un hémogramme mensuel.

En cas d'hémorragie : corticoïdes puis, si corticorésistance au bout de 6 mois, analogues de la TPO ou anticorps anti-CD20 ou splénectomie.

Il n'est jamais urgent de splénectomiser les thrombopénies de moins de 6 mois.

Après splénectomie, le chiffre de plaquettes remonte, en règle rapidement. Sinon, il faut réintroduire les corticoïdes à la dose de 1 mg/kg pendant 3 semaines, puis à doses dégressives.

GESTES À ÉVITER CHEZ UN SUJET TROMBOPÉNIQUE

• Si la thrombopénie est inférieure à 50×10^9/l :
— injection intramusculaire ;
— biopsies percutanées ;
— toute intervention chirurgicale.
• Si la thrombopénie est inférieure à 20×10^9/l :
— ponction lombaire ;
— ponction pleurale ou péricardique ;
— sports violents traumatisants.

CAS PARTICULIERS DES THROMBOPÉNIES PÉRIPHÉRIQUES

THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE

Il en existe deux types :

• *Type I d'origine non immune*. Elle est bénigne et précoce, sans complication et régresse malgré la poursuite du traitement.

• *Type II d'origine immuno-allergique*, potentiellement grave, associée à des complications thrombo-emboliques, elle impose l'arrêt du traitement et l'institution d'un traitement de substitution.

Trois critères de diagnostic :

— chute des plaquettes brutale et importante avec plus de 50 p. 100 de chute des plaquettes à partir du 5e jour de traitement (peut être plus précoce s'il y a eu un antécédent de prise d'héparine) ;

— thromboses plus qu'hémorragies, surtout thromboses veineuses. Les thromboses artérielles doivent être évocatrices du diagnostic. Le système nerveux central peut être touché.

Tests biologiques

• Test ELISA anti-PF4.

Traitement

• *Danaparoïde* (Orgaran®) : inhibiteur de l'antithrombine III plus sélectif que les HBPM, en sous-cutanée ou intraveineuse continue.
• *Lévipuridine* (Refludan®) : en intraveineuse continue.
Ne pas prescrire de transfusions de plaquettes, d'aspirine, d'AVK ou d'HBPM (80 p. 100 de réactions croisées).

PURPURA THROMBOCYTOPÉNIQUE THROMBOTIQUE (PTT)

Il entre dans la famille des thrombopénies de consommation qui comprend :
— les processus micro-angiopathiques ;
— le syndrome HELLP ;
— l'hypertension artérielle (HTA) maligne ;
— la CIVD ;
— les valves et prothèses.
Le PTT est dû à la présence de multimères de facteur Willebrand produits par les cellules endothéliales, ce qui entraîne une agrégation des plaquettes. La protéase du facteur Willebrand est déficiente.
Les causes peuvent être diverses :
— infectieuses virales ou bactériennes ;
— médicamenteuses (ticlopidine, ciclosporine) ;
— néoplasiques ;
— auto-immunes avec un déficit acquis en protéase ADAMTS13 par acquisition d'un anticorps anti-protéase, grossesse, greffes de moelle ;
— constitutionnelles (avec un contexte familial et un déficit héréditaire de la protéase ADAMTS13, début dans l'enfance avec de nombreuses rechutes).

Traitement

Il consiste en :
— un traitement étiologique ;
— une interdiction de transfuser des plaquettes sauf en cas d'hémorragie cérébrale ;

— des échanges plasmatiques ou des perfusions simples de plasma frais congelé qui vont apporter la protéase déficiente, 30 ml/kg/j au moins pendant 4 à 6 jours de suite, puis espacer le nombre d'échanges plasmatiques.

L'amélioration clinique se fait rapidement, en 4 à 5 jours. L'arrêt des échanges se fait sur le chiffre des plaquettes et la disparition des signes d'hémolyse.

Pour éviter les récidives, on peut proposer de l'aspirine dès que les plaquettes remontent au-delà de 50×10^9/l.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. L'hématologie de Bernard Dreyfus, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1992.

Chapitre 77

Leucémies aiguës

Sophie Park

La leucémie aiguë est la prolifération anormale de précurseurs hématopoïétiques peu différenciés, incapables d'achever leur différenciation. Selon le type de blastes, on distingue les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

DIAGNOSTIC

SIGNES D'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

- Asthénie et pâleur dues à l'anémie.
- Purpura et hémorragie dus à la thrombopénie.
- Fièvre en rapport avec la neutropénie.

SYNDROME TUMORAL

- Hépatomégalie, splénomégalie.
- Tumeurs cutanées ou osseuses, s'accompagnant parfois de douleurs.
- Plus rarement, tumeur testiculaire ou méningite avec atteintes des nerfs crâniens.

Parfois, la maladie est révélée par une complication. Cette complication peut justifier un traitement spécifique en urgence :

— CIVD, observée dans les LAM3 ou promyélocytaires, mais aussi dans toutes les leucémies aiguës quand elles sont hyperleucocytaires ou tumorales ;

— syndrome de lyse qui se caractérise par une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie et une hypocalcémie.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur un laboratoire compétent et le myélogramme est toujours nécessaire, même s'il y a des blastes circulants.

La numération-formule sanguine (NFS) retrouve :

— des *signes d'insuffisance médullaire* (neutropénie, thrombopénie, anémie normocytaire ou macrocytaire, non régénérative le plus fréquemment) ;

— associés ou non à des signes de prolifération dans le sang (présence de blastes).

Myélogramme

Le plus souvent, le myélogramme montre une moelle riche, envahie par des blastes qui représentent plus de 20 p. 100 (dans la classification OMS).

Seul le myélogramme précise :

— le type cytologique exact de la leucémie aiguë ;

— le caryotype qui est un élément pronostique indispensable ;

— le phénotypage pour les leucémies aiguës indifférenciées, pour pouvoir déterminer leur caractère myéloïde ($CD13^+$, $CD33^+$) ou lymphoïde ou pour mieux caractériser le stade de maturation des LAL ;

— la biologie moléculaire qui permet de mettre en évidence des translocations spécifiques et de suivre, au cours du traitement, l'évolution du nombre de cellules tumorales (maladie résiduelle). On peut notamment mettre en évidence des mutations du ligand de Flt3, NPM, c-kit, DNMT3A surtout si le caryotype est normal, un réarrangement de MLL qui est de mauvais pronostic ;

— l'expression des gènes de résistance aux drogues comme MDR, utile surtout dans les LAM secondaires.

Biopsie médullaire

Si myélofibrose (utile dans les LAM7).

EXAMENS ÉVALUANT LE RETENTISSEMENT IMMÉDIAT DE LA LAM

- Hémostase avec les D-dimères et complexes solubles, si suspicion de CIVD.
- Ionogramme sanguin à la recherche du syndrome de lyse.

• Le lyzozyme urinaire dans les LAM 4 et 5 qui peut être à l'origine d'une tubulopathie.
• Bilan hépatique et fonction rénale.
• Groupe sanguin, phénotype et RAI.
• Échographie cardiaque, d'autant plus si le sujet est âgé.

LEUCÉMIE AIGUË MYELOBLASTIQUE

C'est la leucémie des adultes et des sujets âgés (moyenne d'âge de 65 ans).

ÉTIOLOGIE

• Soit leucémie aiguë de novo.
• Soit leucémies secondaires :
— évolution des syndromes myéloprolifératifs (tous mais surtout LMC) ou myélodysplasiques ;
— chimiothérapies : alkylants, inhibiteurs de la topo-isomérase 2 (VP16, anthracycline, cisplatine) ;
— environnement : benzène, pesticide, tabac ;
— maladies constitutionnelles : syndrome de Down (trisomie 21), syndrome de Kostmann.

DIAGNOSTIC (Tableau 77-I)

Il est cytologique, ce qui permet de reconnaître quatre sous-groupes (classification OMS). Il existe une corrélation entre la cytologie et les anomalies du caryotype, permettant de définir des sous-groupes :
— certains de bon pronostic [t(8;21) et M2, t(15;17) et M3, Inv(16) et M4 Eo (à éosinophiles anormaux)] ;
— d'autres de mauvais pronostic (délétion des chromosomes 7 et 5, complète ou partielle).

FACTEURS PRONOSTIQUES

Ce sont l'hyperleucocytose, le caryotype, l'âge et le caractère primaire ou secondaire de la LAM, et plus récemment la biologie moléculaire (avec les LAM $NPM1^{+}$/$Flt3\text{-}ITD^{-}$ qui sont de meilleur pronostic parmi les LAM à caryotype normal).

Tableau 77-I **Classification des LAM (OMS).**

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes Inv(16)/t(16;16), t(8;21), t(15;17), anomalies 11q23/MLL
LAM avec dysplasie multilignée – sans myélodysplasie préexistante – avec myélodysplasie préexistante
LAM avec myélodysplasie, liée au traitement – agents alkylants – épidophyllotoxine – autres
LAM n'appartenant à aucune de ces catégories

LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

C'est la leucémie de l'enfant et de l'adulte jeune (pic de fréquence à 4 ans et à 40 ans)

ÉTIOLOGIE

Les radiations ionisantes et les inhibiteurs de topo-isomérase 2.

DIAGNOSTIC

Il est cytologique et surtout phénotypique.

À l'inverse des LAM, le phénotype est parfaitement corrélé au stade de différenciation des cellules tumorales et permet de préciser le caractère B ou T de la prolifération. Plus que la classification OMS, on utilise la classification phénotypique.

Le caractère T ou B intervient pour le traitement et le pronostic.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

• Syndrome mononucléosique ; dépend de la qualité de la cytologie.

• Lymphome lymphoblastique avec moins de 30 p. 100 de blastes dans la moelle.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Sont de mauvais pronostic :

— l'âge élevé et pour les LAL au-delà de 11 ans ;
— l'état général quantifié par des index (WHO, Karnofsky, ECOG) ;
— l'hyperleucocytose ;
— l'atteinte du système nerveux ;
— le caryotype : les t(4;11) et (9;22) sont de mauvais pronostic.

Deux autres facteurs pronostics interviennent pour les LAL :

— le phénotype B versus T ;
— la corticosensibilité.

ÉVOLUTION

• Sans traitement : survie de quelque mois.

• Après traitement : obtention d'une rémission complète (hémogramme normal et moelle de richesse normale avec moins de 5 p. 100 de blastes).

• La rechute s'observe dans 50 à 70 p. 100 des cas. Ce taux dépend des facteurs pronostiques initiaux.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. BRETON-GORIUS J, REYES F, ROCHANT H, ROSA J, VERNANT JP. L'hématologie de Bernard Dreyfus, 2e éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1992.

Chapitre 78

Lymphomes

Sophie Park

Les lymphomes non hodgkiniens sont un regroupement hétérogène de plusieurs entités d'origine lymphoïde B ou T. On les classe selon le degré d'agressivité sur le plan histologique. Les lymphomes de bas grade de malignité représentent environ 30 p. 100 de tous les lymphomes non hodgkiniens, ceux de grade intermédiaire environ 50 p. 100 et ceux de haut grade 20 p. 100.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

SYNDROME TUMORAL

- Adénopathies.
- Splénomégalie.
- Sites extraganglionnaires dans 30 p. 100 des cas (digestif, osseux, cutané, neurologique), rendant parfois le diagnostic difficile.

INSUFFISANCE MÉDULLAIRE

L'insuffisance médullaire est plus rare.

SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT

Ils dépendent de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires :

— température, sueurs nocturnes ;

— syndrome inflammatoire, anémie inflammatoire ou hémolytique, hypoalbuminémie.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La biopsie ganglionnaire pose le diagnostic. La qualité du prélèvement doit être particulièrement exigée pour pouvoir faire une étude histologique, phénotypique et moléculaire et/ou caryotypique précise.

La ponction peut être une première étape pour pouvoir distinguer un lymphome d'une métastase ou d'une infection ; elle ne dispense pas de la biopsie. La ponction-biopsie scanoguidée peut être utile, mais les prélèvements sont souvent de moins bonne qualité et le matériel est souvent insuffisant pour pouvoir typer le lymphome de façon précise. En revanche, la présence de cellules lymphoblastiques ou de cellules de Burkitt peut permettre de se dispenser de la biopsie et de faire un myélogramme.

On retient donc une exérèse complète d'un ganglion par un chirurgien, sous anesthésie générale le plus souvent.

S'il n'y a que la rate d'atteinte, il faut proposer une splénectomie au patient après avoir vérifié l'absence d'atteinte médullaire par une biopsie ostéomédullaire.

La biopsie doit être transmise très rapidement au laboratoire d'anatomopathologie sur compresse imbibée de sérum physiologique.

Ce ou ces fragments serviront :

— pour l'histologie standard après fixation dans le formol ;

— pour la congélation pour l'étude de certains anticorps non testables en paraffine ou pour la recherche de clonalité T ou B par l'étude du réarrangement des immunoglobulines ou des gènes du récepteur T ;

— pour le caryotype ou pour l'étude extemporanée, non indispensables, réservés aux études de recherche prospective.

On s'oriente vers un lymphome lorsque l'anticorps leucocytaire pan-B et pan-T est positif (CD45) et l'anticorps anticytokératine négatif (éliminant de ce fait une métastase de carcinome). Ensuite, on s'oriente vers un lymphome non hodgkinien (LNH) B ou T. Puis, on affine le diagnostic en s'aidant de CD5, Bcl-2, Bcl-6, cycline D_1, EBV (avec les marqueurs LMP ou EBER).

DÉMARCHE INVESTIGATRICE À VISÉE PRONOSTIQUE

BILAN D'EXTENSION

• *Biopsie médullaire* : essentielle (ne pas faire de ponction sternale pour un LNH car on peut passer à côté d'un envahissement médullaire), elle permet d'affirmer la présence d'un processus lymphomateux au niveau médullaire. La carotte doit mesurer au moins 2 cm de long. Il est utile de faire des appositions de la biopsie médullaire pour l'analyse cytologique.

• *Imagerie* : radiographie de thorax, tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste pour mieux différencier les vaisseaux des ganglions (examen de référence pour évaluer ultérieurement la réponse).

• *Ponction lombaire* : pour les lymphomes agressifs d'histologie diffuse afin de débuter également un traitement prophylactique des rechutes au niveau méningé.

• *IRM cérébrale* : pour les lymphomes cérébraux.

• *Endoscopie haute* : s'il y a des signes d'appel (comme l'anémie par carence martiale), dans le cadre d'un LNH de type MALT ou d'un LNH du manteau notamment.

• *Examen ORL.*

• *Bilan hépatique*.

Ces examens permettent de classer le lymphome en stade selon la classification d'Ann Arbor (Tableau 78-I)

Sont inutiles :

— l'échographie abdominale ;

— la lymphographie bipédieuse ;

Tableau 78-I **Classification d'Ann Arbor.**

I	Un territoire anatomique ganglionnaire ou une atteinte extraganglionnaire unique
II	Deux territoires ganglionnaires anatomiques, situés du même côté du diaphragme ou atteinte extraganglionnaire + ganglions contigus
III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, avec ou sans atteinte splénique
IV	Atteinte extraganglionnaire avec atteinte ganglionnaire non contiguë, atteinte médullaire

— la biopsie hépatique si l'atteinte hépatique ne change pas le pronostic ou la décision thérapeutique.

SCORES PRONOSTIQUES

Lymphome non hodgkinien

• De haut grade : IPI (index pronostique international) :
— âge ≥ 60 ans ;
— LDH supérieure à la normale ;
— indice d'activité ECOG supérieur ou égal à 2 ;
— stade (Ann Arbor) supérieur à II ;
— nombre de sites extraganglionnaires (≥ 2) pour les patients de plus de 60 ans.
• Folliculaire : FLIPI :
— âge ≥ 60 ans ;
— Hb inférieure à 12 g/dl ;
— LDH supérieure à la normale ;
— stade (Ann Arbor) supérieur à II ;
— nombre d'aires ganglionnaires supérieur à 4.

Maladie de Hodgkin

• Index de l'EORTC dans les stades I et II :
— âge > 49 ans ;
— vitesse de sédimentation (VS) supérieure à 50 ;
— rapport tumeur/thorax supérieur à 0,35 ;
— aires ganglionnaires supérieures à 3.
• Index d'Hasenclever dans les formes disséminées :
— âge > 45 ans ;
— sexe masculin ;
— stade IV ;
— hyperleucocytose supérieure à 15×10^9/l ;
— lymphopénie inférieure à 600×10^9/l ;
— anémie inférieure à 10,5 g/dl ;
— hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.

BILAN BIOLOGIQUE

Le bilan biologique comporte donc les éléments suivants :
— *hémogramme* : à la recherche d'une anémie, d'une thrombopénie ou de cellules lymphomateuses circulantes que l'on peut examiner au frottis, voire phénotyper, suggérant un envahissement médullaire ;

— *LDH sériques* : reflet de la masse tumorale et élément primordial de l'index pronostique international des lymphomes (IPI) ;
— *β_2-microglobuline* ;
— *ionogramme sanguin* : à la recherche d'une insuffisance rénale pouvant traduire le degré de prolifération rapide du LNH, qui peut comprimer les uretères, ou d'une cholestase pouvant traduire une atteinte hépatique ;
— *électrophorèse des protéines sériques* : permettant de mesurer l'albuminémie qui est un facteur pronostique dans la maladie de Hodgkin.

EXAMENS À PRATIQUER SELON LE CONTEXTE

• *Antécédents d'immunosuppression* : maladie auto-immune, déficit immunitaire, traitement immunosuppresseur et donc la sérologie EBV, voire la PCR EBV.
• *Sérologies de l'hépatite C et B* : pour éviter les insuffisances hépatiques graves en cours de chimiothérapie ; et, parfois, l'hépatite C est associée à des lymphomes de bas grade (type LNH de la zone marginale).
• *Helicobacter pylori à la fibroscopie gastrique* en cas de lymphome du MALT ou *Campylobacter jejuni* en cas de maladie des chaînes lourdes intestinale.

EXAMENS À VISÉE PRÉTHÉRAPEUTIQUE

• Échographie cardiaque pour évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui, si elle est altérée, contre-indique les anthracyclines.
• Cryoconservation du sperme chez l'homme jeune.

TRAITEMENT

Voir Chapitre 10.

Il faut retenir que l'on traite les lymphomes selon l'IPI pour les lymphomes agressifs, selon le FLIPI pour les lymphomes folliculaires et selon le stade localisé ou diffus pour la maladie de Hodgkin.

CLASSIFICATION

Elle est présentée dans les tableaux 78-II à 78-V.

Tableau 78-II **Nouvelle classification de l'OMS des lymphomes non hodgkiniens et de la maladie de Hodgkin.**

Néoplasies de la cellule B
Néoplasies du précurseur B
Leucémie/lymphome lymphoblastique
Néoplasies de la cellule B mature
Leucémie lymphoïde chronique B/lymphome lymphocytaire
Leucémie prolymphocytaire B
Lymphome lymphoplasmocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale B (± lymphocytes villeux)
Leucémie à tricholeucocytes
Myélome/plasmocytome
Lymphome de la zone marginale extranodal du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue type*)
Lymphome nodal de la zone marginale (± cellules B monocytoïdes)
Lymphome folliculaire
Lymphome du manteau
Lymphome B diffus à grandes cellules
– lymphome du médiastin à grandes cellules B
– lymphome primitif des séreuses
– lymphome de Burkitt
Néoplasies T et *natural killer*
Néoplasie du précurseur T
Lymphome/leucémie lymphoblastique T
Néoplasies de la cellule T mature et de la cellule NK
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie à lymphocytes T granuleux
Leucémie à cellules NK
Lymphome/leucémie à HTLV-1
Lymphome extraganglionnaire NK/T, de type granulome centrofacial
Lymphome T de type intestinal
Lymphome T γδ hépatosplénique

(suite)

Tableau 78-II **Nouvelle classification de l'OMS des lymphomes non hodgkiniens et de la maladie de Hodgkin** (*suite*).

Néoplasies T et *natural killer* (*suite*)
Lymphome T cutané de type panniculite
Mycosis fongoïde/syndrome de Sézary
Lymphome anaplasique T/*null*, de type cutané primitif
Lymphome T périphérique
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome anaplasique T/*null*, de type systémique
Maladie de Hodgkin
Prédominance lymphocytaire
Classique
– scléronodulaire
– riche en lymphocytes
– cellularité mixte
– à déplétion lymphocytaire

Tableau 78-III **Lymphomes B de bas grade et de grade intermédiaire.**

Antigènes exprimés par les cellules tumorales	**CD20**	**CD5**	**CD10**	**FMC7**	**CD23**	**Bcl-6**	**IgD**	**cIg**	**Bcl-2**	**Cycline D_1**
LLC-B	+	+	–	–	+	–	+	±	+	–
Manteau	+	+	–	+	–	–	+	–	+	+
Prolymphocytaire B	+	±	–	+	–	–	–	–	–	±
Folliculaire	+	–	+	–	–	+	–	±	+	–
Marginal extranodal de type MALT	+	–	–	–	–	–	–	±	+	–
Marginal splénique	+	–	–	–	–	–	±	±	+	–
Lymphoplasmocytaire	±	–	–	–	–	–	–	+	+	–
Leucémie à tricholeucocytes (CD11c, CD25, CD103, DBA44)	+	–	–	+	–	–	–	–	–	±

Tableau 78-IV **Lymphomes B agressifs.**

Antigènes exprimés par les cellules tumorales	**CD20**	**CD79a**	**CD10**	**Bcl-6**	**Bcl-2**	**TdT**	**Ki-67**
Diffus à grandes cellules	+	+	±	+	±	–	40 à 100 p. 100
Burkitt	+	+	+	+	–	–	100 p. 100
Lymphoblastique B	±	+	+	–	–	+	80 à 100 p. 100

Tableau 78-V **Lymphoproliférations T/NK.**

Antigènes exprimés par les cellules tumorales	**CD2**	**CD3**	**CD5**	**CD7**	**CD4**	**CD8**	**CD1**	**CD25**	**TDT**	**CD56**	**TIA**	**Granzyme**	**Perforine**	**EBER**	**CD30**	**ALK**
Lymphoblastique T	–	+	±	+	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Prolymphocytaire T	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–		–	–
LLC-T à grains azurophiles	+	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Leucémie/lymphome T de l'adulte	+	+	+	–	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Leucémie agressive NK	+	–	–	–	–	±	–	–	–	+	+	+	–	+	–	–
Lymphome T/NK de type nasal	+	±	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+	–	–
Lymphome blastique NK	–	–	–	–	+	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
T de type entéropathie	–	+	–	+	–	±	–	–	–	–	+	+	+	–	–	–
T hépatosplénique (TCR γδ)	–	+	–	–	–	–	–	–	–	±	+	–	–	–	–	–
T de type panniculitique (TCR αβ)	–	+	–	–	–	+	–	–	–	–	+	+	+	–	–	–
Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Lymphoprolifération cutanée $CD30^+$	±	+	–	–	–	–	–	±	–	–	+	+	+		+	–
Grandes cellules anaplasiques T/NK	+	±	–	–	+		–	–	–	–	+	+	+	–	+	+
T périphérique sans spécificité	±	±	±	±	+	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–

POUR EN SAVOIR PLUS

SOLAL-CÉLIGNY P, BROUSSE N, FERMÉ C et al. Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, 3e éd. Paris, Frison-Roche, 1997, 585 pages.

Chapitre 79

Bilan et diagnostic d'un lymphome, d'un syndrome lymphoprolifératif et d'un syndrome myéloprolifératif

Sophie Park

DIAGNOSTIQUER UN LYMPHOME

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

• Adénopathie supérieure à 1 cm d'apparition récente.
• Localisation extraganglionnaire : ORL, digestive, cutanée, osseuse (30 p. 100 des lymphome non hodgkinien [LNH] ont une localisation extraganglionnaire).
• À l'examen anatomopathologique d'une tumeur.
• Présence de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).

DIAGNOSTIC

La biopsie ganglionnaire pose le diagnostic (*voir* Chapitre 78).

S'il n'y a pas d'adénopathies, c'est l'examen anatomopathologique de la rate, la biopsie ostéomédullaire (BOM) ou de l'organe atteint qui fait le diagnostic de lymphome.

DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Le syndrome tumoral : polyadénopathies, parfois splénomégalie, hépatomégalie, voire atteinte spécifique d'organes (digestifs, pulmonaires, neurologiques centraux ou périphériques…).
- Les signes inflammatoires liés : fièvre, asthénie, sueurs nocturnes (la fièvre nue peut être un signe isolé).
- Des manifestations paranéoplasiques comme l'hypercalcémie, les polyarthrites, les dermatomyosites, le pemphigus paranéoplasique, les neuropathies, les vascularites…
- Une lymphocytose supérieure à 4×10^9/l, ou une lymphopénie sans contexte de prise médicamenteuse ou de sérologie VIH positive.
- La présence de lymphocytes atypiques à la numération-formule sanguine, même sans hyperlymphocytose.
- La présence d'un pic monoclonal.
- Une hypogammaglobulinémie.
- Une cryoglobulinémie de type I (monoclonale) ou II (mixte).
- Plus rarement : le déficit acquis en inhibiteur de la C1 estérase, le déficit acquis en facteur VIII ou IX de la coagulation.

EXAMENS À FAIRE DEVANT LA SUSPICION DE DIAGNOSTIC DE SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF

- Un frottis sanguin s'il existe une lymphocytose chronique supérieure à 6 mois, pour observer la cytologie des cellules lymphoïdes : on peut avoir de petits lymphocytes matures, monomorphes, évocateurs de leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ou de grandes cellules jeunes, nucléolées, évocatrices de LNH, d'histologie plus agressive (B dans 90 p. 100 des cas, T dans 10 p. 100 des cas).
- Si la lymphocytose est importante dans le sang, le phénotypage lymphocytaire est fondamental.

CHERCHER LA POPULATION MONOCLONALE LYMPHOÏDE SOUS-JACENTE

- Par la biopsie ganglionnaire d'une adénopathie périphérique ou profonde avec étude en immunomarquage si l'on a des ganglions accessibles.
- Par la recherche d'une prolifération lymphoïde extraganglionnaire (biopsie ostéomédullaire, biopsie d'organe).

• Par le phénotypage lymphocytaire, mettant en évidence une population monotypique par l'utilisation prépondérante d'une chaîne légère κ ou λ pour les proliférations B ou par la mise en évidence d'un trou phénotypique pour les proliférations T.

• Par la recherche en biologie moléculaire d'un réarrangement IgH (dans la moelle) ou du TCR γ (dans le sang ou la moelle).

HYPOGAMMAGLOBULINÉMIE OU PIC MONOCLONAL

À part le myélome, la gammapathie monoclonale bénigne (*voir* Chapitre 9) et la maladie de Waldenström, un pic monoclonal peut accompagner :

— les maladies auto-immunes type lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, etc. ;

— les déficits immunitaires de type VIH, greffe de moelle, immunosuppresseur ;

— les infections par des virus lymphotropes comme le virus de l'hépatite B ou C ;

— les LLC, LNH leucémisés de faible grade type lymphome lymphocytique, lymphome lymphoplasmocytaire ;

Dans ces cas, il faut faire un phénotypage lymphocytaire s'il existe une lymphocytose. On peut rechercher un réarrangement IgH dans la moelle ou TCR γ dans le sang ou la moelle pour mettre en évidence une monoclonalité B. Il faut faire une biopsie ostéomédullaire avec immunophénotypage si l'on suspecte une maladie de Waldenström sur un pic IgM ou un myélogramme si l'on suspecte un myélome.

Une fois, le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif posé, on réalise les examens évaluant le retentissement et la gravité.

DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF

Évoquer un syndrome myéloprolifératif devant :

• une hyperleucocytose avec myélémie sans contexte infectieux et sans contexte de sortie d'agranulocytose :

— avec splénomégalie (évoquer la splénomégalie myéloïde) ;

— avec anémie et thrombopénie (évoquer la myélofibrose).

• une hyperleucocytose sans myélémie :

— hématocrite élevé sans contexte de tabagisme, de kyste rénal ou d'insuffisance respiratoire ;

— thrombocytose sans contexte de splénectomie, de syndrome inflammatoire ou de carence martiale ;
• une hyperéosinophilie chronique (supérieure à 6 mois) ;
• la découverte d'une splénomégalie isolée à l'examen clinique ;
• une altération de l'état général modérée, une hypertension artérielle, des thromboses à répétition, un syndrome hémorragique.

Les examens à faire devant une suspicion de *thrombocytémie essentielle* ou de *polyglobulie primitive* sont :
— la recherche de la mutation de Jak2 en V617F qui, si elle est présente (dans environ 50 p. 100 des cas pour la thrombocytémie essentielle et 95 p. 100 des cas dans la polyglobulie primitive) est en faveur de ces diagnostics ;
— la masse sanguine pour confirmer la polyglobulie vraie ;
— l'échographie abdominale pour éliminer des kystes rénaux ou hépatiques ;
— une culture de progéniteurs érythroïdes sur myélogramme (pousse spontanée des BFU-E et CFU-E sans EPO dans le cas d'une polyglobulie primitive), examen non fait dans tous les hôpitaux, qui peut départager entre une polyglobulie secondaire et une maladie de Vaquez ;
— le dosage de l'EPO qui est plutôt bas dans la maladie de Vaquez ;
— une culture de progéniteurs mégacaryocytaires sur myélogramme si l'on a un doute pour une thrombocytémie essentielle. Le diagnostic différentiel de la thrombocytémie essentielle est la LMC avec début de thrombocytose où il faut rechercher un transcrit bcr-abl dans le sang (cette entité est assez rare et l'augmentation du nombre des basophiles doit faire évoquer la leucémie myéloïde chronique [LMC]).

Si l'on suspecte une *splénomégalie myéloïde*, syndrome myéloprolifératif caractérisé par une métaplasie myéloïde avec une fibrose médullaire, il faut faire :
— un frottis sanguin à la recherche d'une érythromyélémie et de dacryocytes ;
— la biopsie ostéomédullaire et la biologie moléculaire sont nécessaires pour éliminer le transcrit bcr-abl ;

Si l'on suspecte une *leucémie myéloïde chronique* :
— le myélogramme est essentiel pour pouvoir faire le caryotype et la biologie moléculaire. Cette dernière seule n'est pas suffisante car le caryotype peut mettre en évidence, en plus du chromosome Philadelphie, des variants du chromosome Philadelphie et des anomalies cytogénétiques additionnelles qui sont de mauvais pronostic. Ensuite, pour le suivi de la maladie résiduelle, la biologie moléculaire seule sur le sang suffit.

Le diagnostic différentiel se fait avec la *leucémie myélomonocytaire chronique* qui se définit sur
— le myélogramme par une augmentation de la lignée myélomonocytaire et des signes de dysmyélopoïèse ;

— une monocytose dans le sang périphérique.

Devant une *hyperéosinophilie chronique*, si l'on suspecte un *syndrome myéloprolifératif*, on demande un myélogramme avec :

— un caryotype à la recherche de t(5;12) (q33;p13) notamment ;

— la biologie moléculaire à la recherche de translocations spécifiques permettant de signer une maladie clonale de la cellule souche myéloïde (FIP1L1-PDGFR-α).

Sur la cytologie simple, on peut parfois mettre en évidence des mastocytes anormaux, mais la biopsie ostéomédullaire est plus fiable pour faire le diagnostic de mastocytose systémique.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. KAHN MF, PELTIER AP, MEYER O, PIETTE JC. Maladies et syndromes systémiques. 4e éd. Flammarion Médecine-Sciences, 2000, 1 500 pages.
2. SOLAL-CÉLIGNY P, BROUSSE N, FERMÉ C et al. Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, 3e éd. Paris, Frison-Roche, 1997, 585 pages.

Chapitre 80

Bilan de surveillance d'une hémopathie maligne

Sophie Park

SURVEILLANCE D'UN LYMPHOME

Il comprend la surveillance de la tolérance du traitement, d'une part, et l'efficacité du traitement d'autre part. Les périodes d'aplasie post-chimiothérapies peuvent être suivies à domicile.

• Pour la tolérance de toute chimiothérapie ou radiothérapie, on évalue :

— les nausées et vomissements ;

— la température en période d'aplasie et le besoin de prendre des antibiotiques en prophylactique ;

— les épisodes infectieux ;

— la mucite, pouvant aboutir à une hospitalisation pour mise en place d'une nutrition parentérale ;

— l'hémogramme pour les besoins éventuels de transfusion de culots globulaires ou de plaquettes.

• Pour l'évaluation de la réponse après la séquence d'induction qui comprend 3 à 4 cures ou après la consolidation, on s'appuie sur les données cliniques, radiologiques voire histologiques en fonction des sites initialement atteints.

• On demande donc des examens morphologiques :

— radiographie de thorax si atteinte médiastinale volumineuse ;

— tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste si la fonction rénale le permet, après la séquence d'induction et, donc, avant la consolidation qui peut consister en de la polychimiothérapie ou une autogreffe de cellules souches périphériques ;

— TEP-TDM dans le suivi de la maladie de Hodgkin après 2 cures et 4 cures avec adaptation du traitement précoce dans le cadre de proto-

coles, et dans le suivi des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules, excellent marqueur de chimio-sensibilité précoce. Ses résultats pourraient être utilisés pour une intensification précoce ou une désescalade thérapeutique.

• On définit la réponse selon les critères suivants :

— *rémission complète* (RC) : disparition de toutes les anomalies (et TEP-TDM négative, quelle que soit la taille de la masse résiduelle pour les tumeurs avides) ;

— *rémission complète unconfirmed/uncertain* (Rcu) : régression de plus de 75 p. 100 de la masse tumorale.

— *rémission partielle* (RP): régression entre 50 et 75 p. 100 ; de plus si tumeur avide ; persistance d'au moins une hyperfixation.

— *échecs primaires*.

• S'il y a une atteinte d'organe spécifique, type tube digestif, il faut faire une fibroscopie digestive ou une coloscopie avec biopsies pour vérifier la rémission complète après la phase d'induction, puis en fin de traitement.

• La biopsie ostéomédullaire (BOM) est à refaire pour contrôle si elle était initialement normale.

• Les ponctions lombaires sont faites régulièrement avec injection de chimiothérapie intrathécale et pour contrôler la stérilisation du liquide céphalorachidien (LCR) s'il était le siège de cellules lymphomateuses.

Après la phase de consolidation, on suit le patient en consultation tous les 3 mois, la première année, puis tous les 6 mois les deux années suivantes, puis tous les ans.

La majorité des rechutes surviennent dans les 2 ans.

Il existe des tumeurs secondaires ou des leucémies secondaires après autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) (incidence de 11 p. 100) ou après MOPP et radiothérapie pour les maladies de Hodgkin. Il faut donc faire des hémogrammes réguliers pour les détecter.

SURVEILLANCE D'UN SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF

MYÉLOME

• Surveillance du pic à l'électrophorèse des protéines (EPP) et de la protéinurie de Bence-Jones, calcémie, protéine C réactive (CRP) tous les 3 mois.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

• Surveillance de l'hémogramme tous les 3 mois. Le phénotypage lymphocytaire est inutile en suivi.

• Surveillance des complications pouvant survenir au cours de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

— anémie hémolytique auto-immune ;
— thrombopénie périphérique auto-immune ;
— érythroblastopénie ;
— syndrome de Richter ;
— hypogammaglobulinémie à l'origine d'infections à répétition.

LYMPHOME NON HODGKINIEN

Voir Chapitre 78.

SURVEILLANCE D'UN SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF

• La *leucémie myéloïde chronique* (LMC) se surveille sur le transcrit bcr-abl en biologie moléculaire quantitative, sur le sang tous les 3 mois et sur la moelle tous les ans avec un caryotype. La phase accélérée se définit par 10 p. 100 de blastes dans le sang ou la moelle, 20 p. 100 de blastes + promyélocytes dans le sang ou la moelle, 20 p. 100 de basophiles ou d'éosinophiles dans le sang, l'apparition d'anomalies chromosomiques additionnelles, l'augmentation de la taille de la rate, une anémie ou thrombopénie, une thrombocytose ou l'apparition d'un chlorome.

• Pour la *polyglobulie primitive*, le but est d'obtenir un hématocrite au-dessous de 45 p. 100 afin d'éviter les événements thrombotiques. Le suivi se fait sur l'hémogramme.

• Pour la t*hrombocythémie* essentielle, le suivi se fait également sur l'hémogramme.

• Pour la *splénomégalie myéloïde*, il n'est pas utile de faire des BOM régulières sauf si l'hémogramme s'aggrave et fait suspecter une transformation.

• La leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) est suivie d'après la numération-formule sanguine régulière (NFS). Elle peut évoluer vers une transformation en leucémie aiguë.

Si des transfusions régulières sont nécessaires, il faut éviter l'hémochromatose secondaire en surveillant la ferritinémie.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Solal-Céligny P, Brousse N, Fermé C et al. Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, 3e éd. Paris, éditions Frison-Roche, 1997, 585 pages.
2. Varet B. Le livre de l'interne : hématologie, 3e éd. Paris, Médecine Sciences-Publications/Lavoisier, 2012, 711 pages.

Chapitre 81

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte

Claire Larroche

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (HLH) est caractérisé par une réponse immune inadaptée conduisant à une hyper-inflammation incontrôlable et à une infiltration multi-organique par des macrophages et des lymphocytes activés. Il est divisé en deux groupes : *HLH primaire* et *HLH acquis*. Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli, le syndrome d'Hermansky-Pudlak, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X et le déficit en inhibiteur des tyrosine kinases (ITK) sont des HLH primaires et font partie des déficits immunitaires héréditaires. Les HLH acquis surviennent à la suite d'un ou de plusieurs événements : infections, néoplasies, médicaments et maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (MAS).

RECONNAÎTRE UN HLH

Que le HLH soit primaire ou secondaire, le tableau clinicobiologique est identique. Les signes cardinaux sont une fièvre prolongée, une hépatosplénomégalie et des cytopénies. On retrouve aussi des signes neurologiques variés dominés par une encéphalopathie, des signes cutanés à type d'ictère et de rash, un syndrome œdémateux. Les examens biologiques retrouvent en plus des cytopénies bi- à

trilignées, une hyperferritinémie (≥ 10 000 ng/ml, très évocatrice du diagnostic) avec une fraction glycosylée inférieure ou égale à 20 p. 100, une cholestase et/ou une cytolyse, une élévation des LDH, des triglycérides et une diminution du fibrinogène. Le récepteur soluble de l'interleukine 2 ou sCD25 est d'un grand apport, car bien corrélé à l'activité du HLH, mais il est moins facilement disponible que la ferritine.



Attention

Aucun symptôme ou anomalie biologique n'est spécifique. Le diagnostic de HLH repose sur un faisceau d'arguments. L'importance et la progression des symptômes au cours du temps sont primordiales.

APPORT DU MACROPHAGE AVEC HÉMOPHAGOCYTOSE

Auparavant, la mise en évidence du macrophage avec hémophagocytose était un élément indispensable au diagnostic. En fait, l'hémophagocytose est absente dans la moitié des cas au diagnostic et elle n'est ni sensible, ni spécifique du HLH. Son absence ne doit en aucun cas remettre en cause le diagnostic. Les biopsies hépatiques par voie transjugulaire et/ou ostéomédullaire restent indispensables pour rechercher les causes du HLH.

Une fois le diagnostic posé, le problème le plus difficile est de trouver la ou les causes du HLH acquis sans perdre de temps.

CAUSES DU HLH

L'analyse de la littérature nous donne les causes du HLH par ordre de fréquence décroissante :

— les infections (virus > bactéries > champignons, parasites) et les néoplasies (lymphomes > autres hémopathies > tumeurs solides) ;

— les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (lupus, maladie de Still, arthrite juvénile idiopathique) ;

— plus rarement, les médicaments ;

— enfin, dans certains cas, aucune cause n'est retrouvée (Tableau 81-I).

Les techniques diagnostiques mises actuellement à notre disposition vont permettre de réduire le groupe des HLH de cause inconnue.

Tableau 81-I **Causes du HLH.**

Virus
Groupe herpès : EBV, CMV, VZV, HSV, HHV-6, HHV-8 Parvovirus B19 Myxovirus influenzæ et para-influenzæ Virus influenzæ A, H5N1, H1N1 Adénovirus VIH Hépatites A, B, C Rougeole Rubéole Oreillons Picornavirus : entérovirus, virus Coxsackie, parechovirus 3 Hantavirus Dengue Virus respiratoire syncytial HTLV-1
Bactéries
Mycobactéries Salmonelles *Brucella* Mycoplasme *Chlamydia* Rickettsies *Ehrlichia* *Borrelia* *Legionella* Leptospire Bactéries pyogènes : – bactéries à Gram négatif : *E. coli* > pyocyanique, Klebsiella, Serratia – bactéries à Gram positif : staphylocoque > pneumocoque, entérocoque… Bactéries anaérobies : *Fusobacterium*
Parasites
Leishmaniose *Plasmodium falciparum* et *P. vivax* *Babesia microti* Anguillulose Toxoplasmose

(suite)

Tableau 81-I **Causes du HLH** (*suite*).

Mycoses
Candida Histoplasme Cryptocoque *Aspergillus* *Mucorales* *Trichosporosis* *Penicillium marneffei* *Pneumocystis carinii*
Néoplasies
Lymphomes non hodgkiniens Lymphome de Hodgkin Leucémie à tricholeucocytes Leucémies aiguës non lymphoïdes Myélome Myélodysplasies Tumeurs solides
Maladies systémiques
Lupus érythémateux systémique **Maladie de Still** **Arthrite juvénile idiopathique** Maladie de Castleman multicentrique Infection par le VIH Polyarthrite rhumatoïde Sclérodermie Connectivité mixte Sarcoïdose Maladies inflammatoires intestinales Maladie de Kikuchi Maladie de Kawasaki
Médicaments (± DRESS)
Phénytoïne (hydantoïne), carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine Minocycline, glycopeptides, cotrimoxazole Méthotrexate, sulfasalazine G-CSF, GM-CSF Étanercept, rituximab
Cause non retrouvée (≈ 10 p. 100)

En gras, les causes les plus fréquentes.
DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*.

Attention, le HLH peut être déclenché par plusieurs causes, par exemple plusieurs virus (EBV + parvovirus B19, VIH + HHV-8 ou HHV-6 + CMV) ou une infection compliquant une hémopathie ou une maladie auto-immune, ce qui explique que le bilan du HLH doit être exhaustif (Tableau 81-II).

Un terrain favorisant est retrouvé dans plus de la moitié des cas, comportant un traitement immunosuppresseur ou cytotoxique, une splénectomie, une infection par le VIH, une cirrhose ou une intoxication alcoolique chronique, un diabète.

Comment savoir si le HLH va évoluer rapidement vers le décès : existe-t-il des facteurs pronostiques bien définis ?

FACTEURS PRONOSTIQUES

La cause du HLH acquis est importante avec un pronostic sombre des lymphomes (LNH-T et NK 12 p. 100 de survie à 5 ans, LNH-B 48 p. 100), en comparaison avec les autres causes dans lesquelles la survie est de 80 p. 100 dans une série japonaise. L'apparition d'une cholestase, la chute de l'hémoglobine et des plaquettes, et les troubles de l'hémostase semblent corrélés à un mauvais pronostic, dans le HLH acquis de l'adulte. Les troubles de conscience doivent faire débuter un traitement du HLH en urgence.

TRAITER UN HLH ACQUIS DE L'ADULTE

Tout clinicien doit garder en mémoire trois maximes qui s'appliquent à la majorité des HLH acquis de l'adulte :

— le HLH est une urgence diagnostique : il faut tout faire pour trouver rapidement la ou les causes ;

— le HLH est une urgence thérapeutique : il faut traiter les causes du HLH dans les meilleurs délais ;

— il faut « calmer » le macrophage et le lymphocyte T en attendant de trouver les causes du HLH.

L'étoposide à faible dose est le traitement de première ligne dans notre expérience. Le patient doit être pris en charge dans une unité connaissant le HLH, avec une réanimation médicale sensibilisée à ce problème.

Tableau 81-II **Bilan du HLH, à faire si possible avant tout traitement symptomatique.**

• NFS, plaquettes, frottis sanguin • Phénotype lymphocytaire dont T $CD8^+$ DR^+, clonalité T et B • CRP, fibrinogène • TP, TCA, facteurs de la coagulation, D-dimères, complexes solubles • Urée, créatinine, ionogramme sanguin, calcium, phosphore, lipase, uricémie, albumine, haptoglobine • Électrophorèse des protéines plasmatiques, dosage pondéral des immunoglobulines • ASAT, ALAT, γ-GT, PAL, bilirubine • Ferritine et ferritine glycosylée • sCD25 (récepteur soluble de l'IL-2) • LDH • β_2-Microglobuline • Triglycérides • Procalcitonine • Hémocultures × 3 • ECBU • 3 BK crachats ou tubages, 3 BK urines • Immunofluorescence pour légionnelle et pneumocoque dans les urines • Sérologies EBV avec IgM VCA, VIH, HHV-6, HHV-8, CMV, HSV, VZV, parvovirus B19, hépatites A, B et C • PCR EBV quantitative systématique en urgence, PCR HHV-8, PCR HHV-6, PCR CMV, PCR parvovirus B19 • Charge virale VIH si sérologie positive • AAN, ADN natifs, ECT, ANCA • Myélogramme + myéloculture BK + phénotype lymphocytaire + clonalité T et B • Biopsie médullaire • Biopsie cutanée, si suspicion de lymphome intravasculaire • Biopsie hépatique par voie transjugulaire • TEP-TDM, si suspicion de lymphome • Tomodensitométrie thoracique abdominale et pelvienne + iode (en l'absence d'allergie et d'insuffisance rénale) • Tomodensitométrie cérébrale, EEG et/ou IRM cérébrale si signes neurologiques, ponction lombaire • Échographie cardiaque de référence

AAN : anticorps antinucléaires ; ALAT : alanine aminotransférase ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CMV : cytomégalovirus ; CRP : protéine C réactive ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; ECT : extrait de cellules thymique ; EEG ; γ-GT : γ-glutamyl transférase ; HSV : virus herpès simplex ; LDH : lactate déshydrogénase ; NFS : numération-formule sanguine ; PAL : phosphotase alcaline lymphocytaire ; PCR : protéine C réactive ; PL : phospholipides ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : taux de prothrombine ; VZV : virus varicelle-zona.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. de Saint Basile G, Ménasché G, Latour S. Inherited defects causing hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. Ann NY Acad Sci, 2011, *1246* : 64-76.
2. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med, 2012, *63* : 233-246.
3. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood, 2011, *118* : 4041-4052.
4. Larroche C. Le syndrome d'activation macrophagique acquis de l'adulte : comment le reconnaître et le traiter ? Rev Rhumatol, 2012, *79* : 194-200.

Chapitre 82

Micro-angiopathies thrombotiques

Léa Savey et Paul Coppo

Le terme de micro-angiopathie thrombotique (MAT) définit un syndrome associant une anémie hémolytique mécanique, caractérisée par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin, une thrombopénie périphérique et des défaillances d'organe de sévérité variable. Le syndrome de MAT regroupe différentes entités caractérisées par leur gravité, mettant souvent en jeu le pronostic vital, ce qui nécessite de savoir les reconnaître rapidement et d'organiser une prise en charge spécialisée en urgence. Les deux formes de MAT les plus classiques sont le *purpura thrombotique thrombocytopénique* (PTT) et le *syndrome hémolytique et urémique* (SHU).

Cependant, un syndrome de MAT peut également s'observer au cours des situations suivantes : cancers et chimiothérapies, greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH, hypertension artérielle maligne, grossesse et syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count*).

FORMES CLINIQUES

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE

Au plan physiopathologique, le PTT se caractérise par l'accumulation plasmatique de multimères de facteur Willebrand (FW) de très haut poids moléculaire, qui favorisent une agrégation plaquettaire excessive et la formation des microthromboses au sein des organes. Cette accu-

mulation de multimères de FW hyper-adhésifs s'explique par un déficit sévère (< 10 p. 100 de l'activité normale) en ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin 1-like motifs*, treizième membre de la famille), qui est l'enzyme clivant spécifiquement le FW. Ce déficit peut être secondaire à des mutations bi-alléliques du gène d'ADAMTS13 et aboutit alors au tableau de PTT congénital (ou syndrome d'Upshaw-Schulman), dont le mode de transmission est autosomique récessif et qui se caractérise par la survenue de rechutes à répétition. Il s'observe dans 50 p. 100 des PTT pédiatriques et dans près de 5 p. 100 des PTT de l'adulte. Dans le PTT acquis, le déficit en ADAMTS13 résulte de la présence d'anticorps de type IgG dirigés contre la protéine. La présence de ces anticorps est le plus souvent transitoire, mais ils peuvent persister en période de rémission ; ils exposent alors le patient à une rechute dans 40 p. 100 des cas la première année. L'allèle DRB1*11 du système majeur d'histocompatibilité de classe II est un facteur de risque de PTT acquis chez les sujets caucasiens [1, 6].

Le PTT survient plus souvent chez la femme (deux tiers des cas) au cours de la quatrième décennie. Les individus d'origine africaine sont plus exposés. Sa prévalence est évaluée à 4 cas par million d'habitants et par an. Dans un tiers des cas, le PTT est précédé d'un épisode infectieux (rhinopharyngite, tableau grippal, bronchite, pneumopathie…) quelques jours avant le diagnostic.

L'épisode de PTT est de début brutal et peut se manifester par une défaillance multiviscérale. L'atteinte peut concerner le système nerveux central (déficit moteur, aphasie, baisse de l'acuité visuelle, céphalées, confusion, épisode convulsif…) et le rein, mais aussi le cœur, le pancréas et les surrénales.

Le PTT peut s'associer à une autre maladie auto-immune et à des anticorps antinucléaires dans 20 et 50 p. 100 des cas, respectivement, ce qui témoigne de la prédisposition qu'ont ces patients à développer des manifestations auto-immunes. Un PTT acquis s'observe également plus souvent au cours de l'infection par le VIH (un PTT peut typiquement révéler une infection par le VIH jusqu'alors asymptomatique), d'une grossesse, d'un cancer et chez les patients traités par ticlopidine (Tableau 82-I) [3].

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE

Le SHU est caractérisé par une insuffisance rénale sévère, volontiers oligo-anurique. Chez l'adulte, il survient plus fréquemment chez la femme alors que, chez l'enfant, le sex-ratio est proche de 1.

Deux formes de SHU sont individualisées. La première se caractérise par son association à une bactérie sécrétant une toxine appelée shigutoxine (STX), compte tenu de son analogie structurale avec celle

Tableau 82-I **Classification des MAT en fonction de l'activité d'ADAMTS13.**

Déficit sévère en ADAMTS13 (PTT)
Déficits héréditaires
Déficits acquis idiopathiques
Déficits acquis associés à un contexte particulier : – infection par le VIH – ticlopidine – cancers – grossesse – maladie systémique
Activité ADAMTS13 détectable (SHU)
SHU + bactérie entéropathogène
SHU atypique + *S. pneumoniæ*
SHU atypique + dysfonctionnement du complément : – mutations : facteur H, CFHR, facteur I, MCP/CD46, facteur B, C3, thrombomoduline, DGKE – gènes de fusion entre le facteur H et CFHR1 – auto-anticorps : anticorps antifacteur H (associés à une délétion des gènes *CFHR1*, *CFHR3*)
SHU atypique + anomalies du métabolisme des cobalamines
Activité ADAMTS13 détectable (autres)
Autres syndromes de MAT – infection par le VIH (souvent au stade SIDA) – cancer (souvent disséminé) – maladies systémiques – médicaments « idiopathiques » – allogreffe de CSH
Syndrome HELLP + VEGF-R1 soluble, endogline soluble, dysfonctionnement du complément
HTA maligne, SCAP, MVO, CIVD sévère

PTT : purpura thrombotique thrombocytopénique ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; CFHR: *complement factor H related protein* ; MCP : *membrane cofactor protein* ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; HELLP : *hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count* ; VEGF-R1 : récepteur 1 du *vascular endothelium growth factor* ; HTA : hypertension artérielle ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; MVO : maladies veino-occlusives ; DGKE : dyacylglycérol kinase epsilon.

des shigelles. Cette toxine a la propriété d'induire une activation et une lésion des cellules endothéliales au niveau de la microcirculation rénale, responsable de la formation de microthrombose dans le rein. Cette forme de SHU (SHU STX^+) s'observe surtout chez l'enfant et survient classiquement au décours d'un épisode de diarrhée sanglante. La bactérie la plus souvent isolée est *Escherichia coli* (et plus particulièrement la souche O157:H7).

La deuxième forme est le SHU atypique, qui s'observe aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Dans près de 70 p. 100 des cas, le SHU atypique s'associe à des mutations d'une ou de plusieurs protéines de la voie alterne du complément : facteur H et protéines proches (*complement factor H related* [CFHR] *proteins*), facteur I, CD46/MCP (*membrane cofactor protein*), thrombomoduline, facteur B et fraction C3. Des SHU atypiques ont été associés à des anticorps antifacteur H, en particulier chez l'enfant. Ceux-ci sont associés à une délétion des gènes *CFHR1* et *CFHR3* (*voir* Tableau 82-I) [5]. L'activité d'ADAMTS13 est normale ou modérément diminuée dans le SHU.

Le SHU atypique peut compliquer différentes situations comme une infection par le VIH (typiquement au stade SIDA), une maladie auto-immune, un cancer, une chimiothérapie ou un contexte de greffe. Une forme exceptionnelle de SHU associée à des anomalies du métabolisme de la vitamine B_{12} survient chez de très jeunes enfants (dans les trois premiers mois) atteints d'acidémie méthylmalonique par anomalie du métabolisme intracellulaire de la vitamine B_{12}.

MAT AU COURS DES CANCERS ET DES CHIMIOTHÉRAPIES

De nombreux cancers ont été associés à la survenue d'un syndrome de MAT. Les localisations les plus fréquentes des cancers dans ce contexte sont l'estomac, le sein, puis le poumon, la prostate et le pancréas. Le cancer est classiquement métastatique avec un envahissement médullaire fréquent. Le traitement le plus efficace de ce type de MAT est celui du cancer. Cette efficacité est le plus souvent transitoire, avec une évolution des deux pathologies, qui est classiquement parallèle, et un pronostic global à court terme très péjoratif (près de 90 p. 100 de décès dans le mois). Différentes chimiothérapies peuvent également déclencher un syndrome de MAT, comme la mitomycine C, la bléomycine ou la gemcitabine. Le tableau clinique de MAT s'observe en général plusieurs semaines après la fin du traitement. Des tableaux de MAT proches du SHU ont été décrits chez les patients ayant reçu des thérapeutiques par anti-VEGF (*vascular endothelium growth factor*).

MAT AU COURS DES GREFFES

Elles sont plus fréquemment observées au décours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Les facteurs déclenchants sont souvent multiples :
— agression endothéliale liée au conditionnement ;
— infections ;

— utilisation d'inhibiteurs de calcineurine ;
— maladie du greffon contre l'hôte.

Elles sont le plus souvent de mauvais pronostic et le traitement standard est décevant, avec un taux de mortalité de 70 p. 100.

MAT ET GROSSESSE

Différents syndromes de MAT peuvent se rencontrer au cours de la grossesse ou du post-partum : PTT, SHU, ou HELLP syndrome. Jusqu'à 20 p. 100 des PTT découverts à l'occasion d'une grossesse sont en rapport avec un déficit congénital en ADAMTS13 passé jusque-là inaperçu. La grossesse ne modifie pas la réponse du PTT et du SHU au traitement classique. Le syndrome HELLP est important à individualiser car il nécessite une extraction fœtale.

DIAGNOSTIC D'UN SYNDROME DE MAT

Un syndrome de MAT doit être systématiquement évoqué devant une bicytopénie (anémie et thrombopénie) associée à une défaillance d'organe (le plus souvent neurologique et/ou rénale).

Un syndrome de MAT associé à une atteinte cérébrale, parfois fugace, est en faveur du diagnostic de PTT. Le tableau peut également s'accompagner de douleurs abdominales avec vomissements ou d'une insuffisance rénale, le plus souvent modérée. La présence d'une fébricule est classique. Parfois, il peut ne pas y avoir de défaillance d'organe. Le PTT est alors purement hématologique et se révèle par un syndrome hémorragique avec purpura, ecchymoses, hématomes, voire saignement viscéral ou cérébroméningé, ou encore par une asthénie d'apparition récente dans le cadre du syndrome anémique. À l'inverse, en présence d'une insuffisance rénale sévère, parfois d'emblée oligo-anurique, le diagnostic de SHU doit être évoqué. On observe classiquement une hypertension artérielle associée, généralement sévère.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

• L'anémie est régénérative (définie par un taux de réticulocytes supérieur ou égal à 120×10^9/l). Cependant, les MAT survenant dans

un contexte de greffe de moelle, de chimiothérapie ou d'infection par le VIH s'accompagnent le plus souvent d'un taux de réticulocytes bas. Le frottis sanguin met en évidence des schizocytes, traduisant le caractère mécanique de l'hémolyse. La recherche de schizocytes doit être répétée, ceux-ci pouvant apparaître de manière retardée par rapport aux cytopénies. Le test de Coombs est négatif.

• L'hémolyse est caractérisée par des taux sériques de bilirubine libre et de LDH élevés (l'élévation du taux de LDH est également liée à la souffrance viscérale) et par une baisse du taux d'haptoglobine sérique.

• Un bilan prétransfusionnel est réalisé.

• Les autres examens complémentaires de routine incluent une étude de l'hémostase (le plus souvent normale, hormis des D-dimères pouvant être discrètement élevés), un ionogramme sanguin et urinaire avec calcul du débit de filtration glomérulaire de la créatinine sérique, un dosage de la protéinurie des 24 heures et une étude du sédiment urinaire.

• La recherche d'un processus infectieux, ayant pu jouer le rôle de facteur déclenchant et pouvant entretenir le processus micro-angiopathique, est systématique. Chez tout patient présentant une insuffisance rénale avec un taux de créatinine sérique supérieur ou égal à 200 µmol/l, le diagnostic de SHU doit être suspecté et une recherche de la souche bactérienne *Escherichia coli* O157:H7 et de sa toxine doit être réalisée.

• L'étude de l'activité d'ADAMTS13 permet de préciser le type de MAT (*voir* Tableau 82-I). Un déficit sévère acquis en ADAMTS13 peut être fortement suspecté devant un syndrome de MAT idiopathique associé à un taux de créatinine sérique inférieur à 200 µmol/l et une thrombopénie inférieure à 30×10^9/l. Cette observation permet de suspecter rapidement un PTT acquis et de recourir rapidement à des thérapeutiques immunomodulatrices si nécessaire.

• La recherche d'anticorps antinucléaires peut être utile puisque leur positivité suggère également un déficit sévère acquis en ADAMTS13.

• Le diagnostic de SHU atypique doit motiver un dosage des composants C3 et C4 du complément et l'étude du complément hémolytique 50, qui peuvent mettre en évidence une diminution isolée du C3, signant une anomalie de la voie alterne. Un dosage du facteur H, du facteur I, une étude de l'expression de MCP à la surface des leucocytes et une recherche d'anticorps antifacteur H doivent également être réalisés, de même qu'une recherche de mutations au niveau des gènes du facteur H, du facteur I, de CD46/MCP, de C3 et du facteur B.

• La biopsie rénale n'est pas systématique. Elle peut être indiquée en cas de doute diagnostique dans les tableaux évocateurs de SHU, après évaluation du risque de complication hémorragique. Elle est

également réalisée lorsque l'insuffisance rénale persiste, afin d'évaluer le pronostic rénal. L'analyse histopathologique retrouve la présence de microthromboses intraluminales au niveau des capillaires, sans réaction inflammatoire. Il existe une turgescence et des lésions des cellules endothéliales, avec des dépôts hyalins sous-endothéliaux. L'atteinte glomérulaire pure semble être de meilleur pronostic que l'atteinte glomérulovasculaire.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

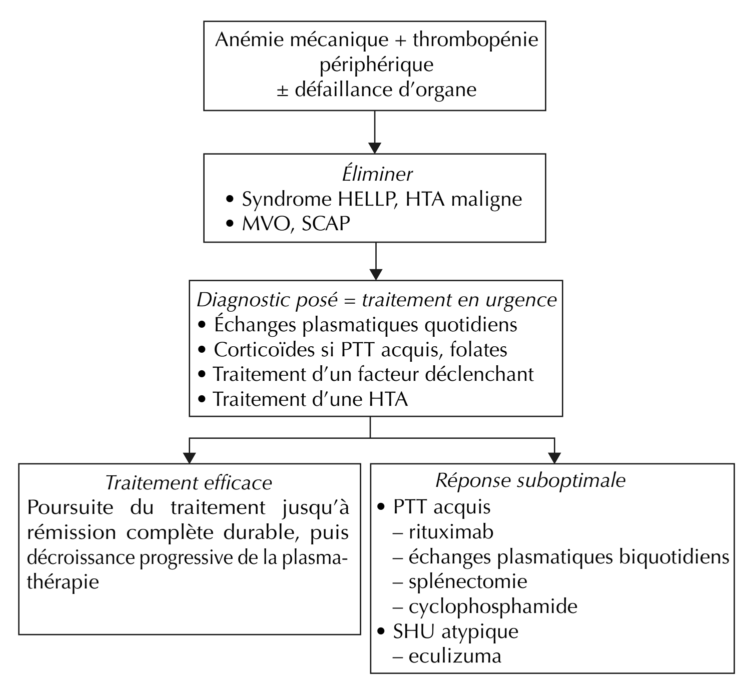
(Figure 82-1) [2]

Les MAT constituent généralement une urgence thérapeutique. Compte tenu de la fréquence des souffrances viscérales à la phase aiguë et de leur évolution potentiellement grave, il faut préférer une hospitalisation en unité de soins intensifs tant que le taux de plaquettes reste inférieur à 50×10^9/l.

Le traitement de première intention est commun à tout type de MAT (PTT, SHU ou autre syndrome de MAT) et repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques quotidiens. Si ceux-ci ne peuvent être réalisés en urgence, des perfusions de grandes quantités de plasma (30 ml/kg/j) peuvent être débutées dans un premier temps. Celles-ci exposent cependant rapidement au risque de surcharge volémique et sont responsables de protéinurie de surcharge et d'hyperprotéinémie. Le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation stable (au moins 48 heures) des taux de plaquettes et de la créatinine sérique. La durée du traitement est variable, bien que les thérapeutiques de seconde ligne permettent désormais de limiter la durée du traitement par échanges plasmatiques. La décroissance du rythme des échanges plasmatiques est classiquement progressive et il faut surveiller l'absence de signes de reprise évolutive, qui doivent motiver la mise en route à nouveau des échanges plasmatiques.

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

En fonction du type de MAT, d'autres thérapeutiques sont associées aux échanges plasmatiques. Dans le PTT acquis, une corticothérapie est classiquement proposée (1,5 mg/kg/j, 3 semaines). L'utilisation d'aspirine peut se discuter lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50×10^9/l afin de limiter le risque de thrombose des gros vaisseaux,



HELLP : *hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count* ; HTA : hypertension artérielle ; SCAP : syndrome catastrophique des antiphospholipides ; MVO : maladie veino-occlusive.

Figure 82-1 **Schéma thérapeutique du traitement du PTT et du SHU de l'adulte [2].**

qui est une complication fréquente chez ces patients. Les autres traitements comme les perfusions d'héparine, de fibrinolytiques, de prostacycline, ou de vitamine E sont inutiles et parfois dangereux.

Une supplémentation en folates est systématiquement réalisée chez ces patients ayant une régénération médullaire importante. Des transfusions de concentrés érythrocytaires sont réalisées afin de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 8 g/dl. En revanche, les transfusions plaquettaires sont à éviter car elles risquent d'entretenir et même de majorer la formation de microthromboses.

Dans le SHU, il est important de corriger une hypertension artérielle par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes du récepteur à l'angiotensine II. Des séances d'épuration extrarénale sont proposées dans les situations où l'atteinte rénale est sévère.

ÉVOLUTION [2]

Dans le *PTT*, ce traitement permet d'obtenir une guérison dans près de 80 p. 100 des cas. Chez les patients présentant un PTT acquis en réponse suboptimale (définie par l'absence de doublement du taux de plaquettes au 5e jour ou par une aggravation clinique et/ou biologique après une réponse initiale), le traitement doit être complété par l'utilisation de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20). L'efficacité du rituximab a été montrée dans cette indication en permettant l'obtention d'une rémission clinique et biologique, mais aussi en réduisant la fréquence des rechutes la première année. Certaines équipes l'utilisent systématiquement dans les 3 premiers jours de la prise en charge.

Dans les *formes les plus graves*, en l'absence de réponse, des échanges plasmatiques biquotidiens, des perfusions de cyclophosphamide ou une splénectomie pourront être réalisés.

Une rechute peut survenir dans 30 à 40 p. 100 des cas. À la phase aiguë, ces patients peuvent être traités selon les mêmes modalités. Le rituximab est de plus en plus proposé pour prévenir les rechutes chez les patients en rémission mais qui conservent un déficit sévère acquis en ADAMTS13. Chez les patients présentant des rechutes malgré le rituximab, une splénectomie peut être proposée en période de rémission. Des travaux ont montré l'efficacité de la ciclosporine, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil chez les patients répondant insuffisamment au rituximab.

Dans le *SHU STX⁺*, la plasmathérapie ne semble pas modifier le pronostic vital, qui reste bon sous traitement symptomatique (survie supérieure à 95 p. 100).

Le *SHU atypique* est en revanche de mauvais pronostic, avec un taux de décès d'environs 30 p. 100 et une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale (de 10 à 60 p. 100 en un an, en fonction de l'âge et du type de mutation). Les échanges plasmatiques doivent être débutés dès le diagnostic. La compréhension du rôle des anomalies de la régulation du complément dans la physiopathologie du SHU atypique a permis d'ouvrir le champ à de nouvelles thérapeutiques ciblées. L'éculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément qui bloque le clivage du C5 en C5b, empêchant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire et la libération d'anaphylatoxines délétères pour l'endothélium rénal. Son utilisation dans les SHU atypiques réfractaires ou dépendants des échanges plasmatiques a prouvé son efficacité. Il est maintenant proposé de manière croissante dans les cas de SHU atypique en réponse suboptimale aux échanges plasmatiques ou même en première intention chez l'enfant [4, 7].

Dans les *MAT associées à une greffe*, à un *cancer* ou à une *infection par le VIH* au stade SIDA, le pronostic est beaucoup moins bon et dépend essentiellement du contrôle de la maladie sous-jacente.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Coppo P, Busson M, Veyradier A et al. HLA-DRB1*11 : a strong risk factor for acquired severe ADAMTS13 deficiency-related idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura in Caucasians. J Thromb Haemost, 2010, *8* : 856-859.
2. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopenic purpura. Presse Méd, 2012, *41* : e163-e176.
3. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR et al. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2010, *115* : 1500-1511.
4. Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. Presse Méd, 2012, *41* : e115-e135.
5. Malina M, Roumenina LT, Seeman T et al. Genetics of hemolytic uremic syndromes. Presse Méd, 2012, *41* : e105-e114.
6. Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, von Willebrand factor specific cleaving protease. Méd Sci, 2012, *27* : 1097-1105.
7. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. Nat Rev Nephrol, 2011, *7* : 23-35.

Chapitre 83

Thromboses veineuses

Grégoire Le Gal et Dominique Mottier

Les déterminants de la survenue d'une thrombose veineuse sont résumés par la triade de Virchow : *lésion pariétale*, *hypercoagulabilité* et *stase veineuse*. Les différents facteurs de risque de thrombose veineuse (liste – non exhaustive – dans le tableau 83-I), constitutionnels ou acquis, transitoires ou permanents, agissent par le biais de l'un ou de plusieurs de ces déterminants et interagissent entre eux chez un même individu.

Tableau 83-I **Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde.**

Facteurs de risque constitutionnels – résistance à la protéine C activée par mutation Leiden du gène du facteur V – mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II) – déficit en protéine C – déficit en protéine S – déficit en antithrombine
Facteurs de risque pour lesquels un caractère congénital est évoqué – élévation des taux des facteurs VIII, IX, X, Willebrand
Facteurs de risque acquis – âge – grossesse et post-partum – cancer – traumatisme – chirurgie récente

(suite)

Tableau 83-I **Facteurs de risque de thrombose veineuse profonde** (*suite*).

Facteurs de risque acquis
– immobilisation
– institutionnalisation
– paralysie
– varices des membres inférieurs
– antécédent thrombo-embolique veineux
– obésité
– insuffisance cardiaque
– voyage prolongé
– maladie infectieuse
– effort violent ou traumatisme musculaire
– altération de l'état général
– prise d'œstrogènes (contraception, hormonothérapie substitutive de la ménopause)
– hyperhomocystéinémie
– anticorps antiphospholipides
– syndrome néphrotique
– syndromes myéloprolifératifs
– micro-angiopathies thrombotiques
– thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

THROMBOSES VEINEUSES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Les thromboses veineuses des membres inférieurs peuvent être divisées en trois groupes :

— Les *thromboses veineuses profondes* (TVP), parmi lesquelles on distingue les TVP *proximales* (fémorale commune, superficielle ou poplitée) et les TVP *distales* (tibiale postérieure, péronière) ;

— Les *thromboses veineuses musculaires* (jumelles, soléaires) ;

— Les *thromboses veineuses superficielles* (saphènes interne et externe ainsi que l'ensemble du réseau veineux superficiel).

Les termes de thrombose surale, de phlébite et de paraphlébite prêtent à confusion et ne devraient plus être employés.

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES DES MEMBRES INFÉRIEURS

C'est une pathologie fréquente. En France, l'incidence est environ de 1 cas pour 1 000 habitants et par an, mais atteint 5 pour 1 000 après 75 ans.

Démarche diagnostique

La première étape est de savoir y penser. Une TVP des membres inférieurs ne se traduit que très rarement par un gros membre inférieur rouge, chaud, douloureux, et le signe de Homans n'est ni sensible ni spécifique. L'examen complémentaire de référence est l'échographie veineuse de compression. Le diagnostic de thrombose veineuse profonde est retenu devant un défaut de compressibilité d'une veine profonde. En France, la stratégie habituelle consiste à réaliser d'emblée une échographie-Doppler complète des membres inférieurs (proximal et distal) devant toute suspicion de TVP des membres inférieurs. Cette stratégie a été validée et limite, si elle est négative, le risque thrombo-embolique à 3 mois chez les patients non anticoagulés à moins de 2 p. 100. Elle permet par ailleurs de documenter un éventuel diagnostic alternatif (hématome, kyste poplité, contusion musculaire).

Le dosage des D-dimères a une sensibilité limitée pour le diagnostic des thromboses veineuses distales, ce qui ne permet pas son utilisation pour le diagnostic des thromboses veineuses profondes.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement d'un patient atteint de TVP a trois objectifs :

— *prévenir la migration embolique* : c'est une urgence médicale. Le pronostic vital est engagé, du fait du risque de survenue d'une embolie pulmonaire potentiellement mortelle par migration du thrombus. Le traitement doit donc être débuté sans attendre la confirmation diagnostique. En cas de contre-indication aux anticoagulants, les examens diagnostiques doivent être réalisés en urgence ;

— *prévenir le risque d'extension* et *de récidive précoce* ;

— *prévenir le risque de survenue ultérieure de maladie post-thrombotique*.

Traitement anticoagulant d'un épisode aigu (*voir* Chapitre 106)

Le traitement initial fait appel aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou au fondaparinux. Il faut disposer, avant traitement,

d'une numération-formule sanguine et des plaquettes, d'une biologie de l'hémostase et d'une créatininémie. Les antivitamines K (AVK) peuvent être débutées dès la confirmation du diagnostic, en association à l'héparine ou au fondaparinux qui sont poursuivis au moins 5 jours. En cas d'insuffisance rénale sévère, les HBPM et le fondaparinux doivent être remplacés par une héparine non fractionnée. La durée de traitement reste discutée. Schématiquement, il doit être poursuivi 6 mois si l'épisode est idiopathique, voire de façon indéfinie dans certaines situations (thrombophilie sévère, épisodes récidivants). Il peut être ramené à 3 mois en cas de thrombose distale, voire à 6 semaines en cas de thrombose distale survenue à la faveur d'un facteur de risque majeur transitoire (chirurgie, plâtre).

Si la TVP est associée à un cancer actif, le traitement comporte, les 6 premiers mois, une HBPM sans relais par les antivitamines K.

Les nouveaux anticoagulants d'action rapide et actifs per os pourraient être utilisés seuls et remplacer à terme les héparines et les antivitamines K.

Contention élastique

Elle permet, lors d'un épisode aigu, la fixation du thrombus, le traitement de l'œdème et de la douleur. Au long cours, débutée dès l'épisode aigu, elle a démontré son intérêt pour la prévention de la maladie post-thrombotique. La contention se fait par des bandes élastiques jusqu'à la disparition de l'œdème, puis par des bas de contention-compression de force 2.

Traitement ambulatoire et immobilisation

L'alitement strict n'est plus recommandé. Le repos doit être guidé par la douleur et l'impotence éventuelles. Le lever est possible de façon précoce sous couvert d'une anticoagulation et d'une contention efficaces.

Le traitement ambulatoire, rendu possible par le diagnostic non invasif et les HBPM, a démontré sa sécurité sous réserve d'une bonne compréhension par le patient et son entourage, d'une bonne compliance au traitement et d'une parfaite communication avec le médecin traitant. Le traitement ambulatoire est également facilité par l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux.

Interruption de la veine cave (« filtre cave »)

Ses indications formelles se limitent à la prise en charge d'une TVP chez un patient présentant une contre-indication absolue aux anticoagulants, ou d'une TVP récidivante chez un patient anticoagulé à dose efficace.

Démarche étiologique

Elle n'est jamais urgente. En pratique, une investigation exhaustive de ces facteurs de risque chez un patient atteint de TVP n'a que peu d'intérêt (si ce n'est pour la durée du traitement, voir plus). Les investigations à la recherche d'une thrombophilie doivent être réservées aux patients atteints d'épisodes récidivants, de thrombose de localisation atypique (membre supérieur par exemple) ou ayant de nombreux antécédents familiaux. La durée de traitement dans la majorité des cas repose de toute façon beaucoup plus sur l'allure évolutive de la maladie veineuse thrombo-embolique que sur la découverte d'une anomalie biologique. Si l'association au cancer existe, la recherche d'un cancer ne doit pas mener à des examens systématiques. Des examens cliniques réguliers (tous les 3 mois) doivent en revanche être faits pendant l'année suivant l'épisode, les explorations ne devant être réalisées qu'en présence de signes d'appel.

La survenue d'une TVP est l'occasion de refaire le point sur le dépistage des cancers qui auraient dû être faits chez ce patient en fonction de son âge, de son sexe et de ses antécédents familiaux.

THROMBOSES VEINEUSES MUSCULAIRES DES MEMBRES INFÉRIEURS (SOLÉAIRES OU JUMELLES)

Elles sont le plus souvent secondaires à une immobilisation. Parfois très douloureuses. Les anticoagulants sont discutés : une contention élastique et un traitement anti-inflammatoire local, associés à une surveillance clinique et par échographie-Doppler à 8 jours peuvent suffire et éviter une anticoagulation s'il n'y a pas d'évolutivité clinique et échographique.

THROMBOSES VEINEUSES SUPERFICIELLES

Cliniquement, elles se manifestent par une douleur au niveau d'une veine superficielle, d'apparition brutale. L'examen retrouve une inflammation et une induration de la veine sous la forme d'un cordon veineux douloureux palpable.

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) constituent une complication relativement fréquente et peu inquiétante dans le cadre de varices des membres inférieurs ; leur survenue sur veine saine doit conduire à se poser trois questions :

• *Le réseau veineux profond est-il perméable ?* L'association à une TVP surviendrait dans 10 à 20 p. 100 des cas et justifie la réalisation d'une échographie-Doppler veineuse des membres inférieurs.

• *Quelle est la cause ?* Il faut accorder aux TVS la même signification qu'aux TVP. Les antiphospholipides et le cancer sont parmi les causes particulièrement rencontrées dans cette situation. La maladie de Buerger et la maladie de Behçet sont également deux entités au cours desquelles sont des TVS fréquemment décrites.

• *Quel traitement ?* La contention doit toujours être proposée, un essai récent a montré l'efficacité du fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j dans cette indication. L'essai ne se limitait pas aux TVS sur veines saines et incluait des patients avec TVS sur veines variqueuses.

AUTRES LOCALISATIONS THROMBOTIQUES

THROMBOSES VEINEUSES SUPERFICIELLES SUR CATHÉTER VEINEUX PÉRIPHÉRIQUE

L'ablation du cathéter et l'application locale d'anti-inflammatoires sont en général suffisants. Il ne faut pas oublier le rôle éventuel des produits injectés.

THROMBOSE VEINEUSE CÉRÉBRALE

Le tableau clinique est celui d'une migraine atypique, pouvant comporter des signes neurologiques focaux, des signes d'hypertension intracrânienne, une obnubilation et, parfois, de la fièvre. Il s'agit volontiers de femmes jeunes prenant une contraception œstroprogestative. L'angio-IRM et l'angioscanner cérébrales sont les examens de choix dans cette situation, la tomodensitométrie étant souvent prise en défaut. Le traitement repose, là encore, sur les anticoagulants. Une prise en charge spécialisée s'impose en urgence.

Chapitre 84

Maladie de Kikuchi-Fujimoto

Claire Larroche

La maladie de Kikuchi-Fujimoto (MKF), encore appelée lymphadénite histiocytaire nécrosante, est une entité anatomoclinique rare de cause inconnue. D'abord décrite en 1972 par deux équipes japonaises de M. Kikuchi et de Y. Fujimoto, puis rapportée dans d'autres ethnies (Europe, Afrique du Nord et Amériques). La MKF atteint les adultes jeunes habituellement des 2e et 3e décennies, davantage les femmes que les hommes, et se présente sous la forme d'adénopathies cervicales douloureuses dans un contexte fébrile. Le diagnostic est fondé sur l'examen histologique d'une adénopathie avec une image caractéristique. L'évolution est en règle spontanément favorable en quelques mois.

CLINIQUE

Les adénopathies sont constantes, localisées à un ou deux territoires cervicaux, le plus souvent la chaîne spinale, de consistance ferme, allant de 0,5 à 9 cm de diamètre, douloureuses dans plus de la moitié des cas. Des polyadénopathies superficielles et/ou profondes sont possibles, avec des douleurs abdominales en cas d'adénite mésentérique. Une hépatosplénomégalie est retrouvée dans 5 p. 100 des cas. Les signes généraux sont présents dans plus de 50 p. 100 des cas avec une fièvre souvent élevée (39-40 °C), une asthénie, un amaigrissement et des sueurs. La peau peut être atteinte par un rash érythémateux maculopapuleux, urticarien ou morbilliforme et par des nodules. Des arthralgies, des myalgies, des céphalées (méningite aseptique), des nausées et des vomissements sont rapportés.

BIOLOGIE

Un syndrome inflammatoire, une leucopénie avec neutropénie, des lymphocytes atypiques, une anémie, une élévation des LDH et une cytolyse hépatique sont habituels. Une diminution des plaquettes ou une hyperleucocytose sont plus rarement retrouvées.

HISTOLOGIE GANGLIONNAIRE

Le diagnostic est fait par l'anatomopathologiste plus que par le clinicien sur une biopsie ganglionnaire. La caractéristique est une nécrose acidophile de coagulation riche en débris nucléaires (caryorrhexis), située en plages irrégulières dans la zone corticale et paracorticale du ganglion, atteignant habituellement plus de 50 p. 100 de sa surface. Elle est entourée de nombreuses cellules histiocytaires :

— macrophages contenant des débris nucléaires ou présentant un cytoplasme spumeux ;

— monocytes plasmacytoïdes autour des vaisseaux ;

— grandes cellules lymphoïdes immunoblastiques.

L'analyse immunohistochimique confirme l'importance des monocytes/macrophages marqués par le CD68 et des cellules T $CD8^+$ polyclonales exprimant des marqueurs de cytotoxicité (TiA1, granzyme B). Les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que les cellules géantes sont absents, les plasmocytes sont rares, il n'y a pas de granulome, ni d'hyperplasie folliculaire. À côté de cette forme nécrosante, qui est la plus fréquente et la plus typique, sont décrites des formes pseudo-tumorales ou des formes xanthomateuses plus rares.

PHYSIOPATHOLOGIE

La cause de la MKF est inconnue. Une augmentation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire, et une élévation des cytokines (interféron α, IL-18, IL-6) sont décrites. Plusieurs agents infectieux viraux et bactériens ont été incriminés sans preuve formelle. Il semblerait que la MKF soit une réaction hyperimmune secondaire à un ou plusieurs agents non identifiés microbiologiques, chimiques, physiques ou néoplasiques.

ASSOCIATIONS ET ÉVOLUTION

Des maladies auto-immunes et inflammatoires sont associées à la MKF (Figure 84-1) :

— lupus érythémateux localisé ou systémique ;
— syndrome des antiphospholipides ;
— connectivite mixte ;
— polymyosite ;
— syndrome de Gougerot-Sjögren ;
— thyroïdite de Hashimoto ;
— maladie de Still ;
— polyarthrite rhumatoïde ;
— uvéite.

L'association au lupus est particulière, certains cas de MKF évoluant véritablement vers un lupus érythémateux systémique. La MKF peut se compliquer d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire.

L'histoire naturelle de la MKF est favorable avec la disparition spontanée des adénopathies en 2 à 3 mois (extrêmes 10 jours à 1-24 mois). Les récidives sont rares (moins de 5 p. 100 des patients), parfois avec un délai très long (plus de 10 ans) entre les poussées, justifiant une surveillance prolongée.

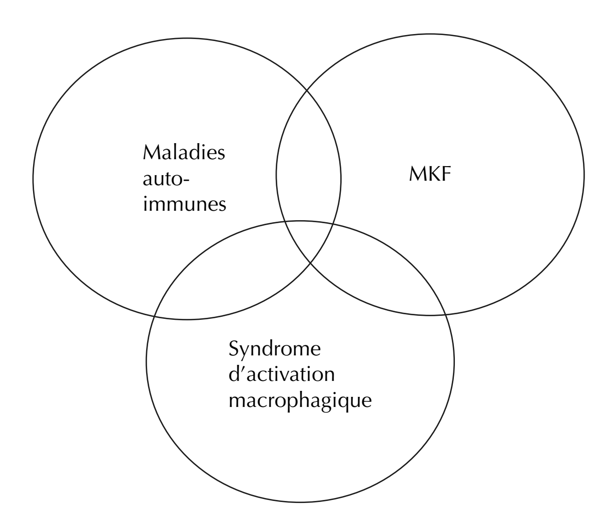


Figure 84-1 **Interconnexions entre la maladie de Kikuchi-Fujimoto, le syndrome d'activation macrophagique et les maladies auto-immunes.**

TRAITEMENT

La majorité des MKF ne nécessite aucun traitement. Les antibiotiques sont inefficaces. Les corticoïdes sont indiqués (méthylprednisolone ou prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/j) en cas de signes généraux importants ou de maladie auto-immune associée. Un traitement par hydroxychloroquine semble constituer une alternative intéressante aux glucocorticoïdes. En cas d'association à un syndrome d'activation lymphohistiocytaire, les corticoïdes sont indiqués en première intention, le vépéside étant réservé aux cas résistants.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Astudillo L. La maladie de Kikuchi-Fujimoto. Rev Méd Interne, 2010, *31* : 757-765.
2. Kharoubi S. Kikuchi-Fujimoto's disease and systemic lupus erythematosus. Ann Med Interne, 2000, *151* : 316-319.
3. Kim YM, Lee YJ, Nam SO et al. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. J Korean Med Sci, 2003, *18* : 592-594.
4. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E et al. Kikuchi-Fujimoto disease : analysis of 244 cases. Clin Rheumatol, 2007, *26* : 50-54.
5. Lin HC, Su CY, Huang CC et al. Kikuchi's disease : a review and analysis of 61 cases. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, *128* : 650-653.

Chapitre 85

Oncogériatrie

Florence Rollot-Trad

POURQUOI L'ONCOGÉRIATRIE ?

Le vieillissement de la population et l'incidence croissante des cancers avec l'âge ont fait naître, il y a quelques années, une nouvelle discipline : l'oncogériatrie. Le concept est d'offrir le traitement le mieux adapté à la personne âgée atteinte d'un cancer (et non au seul cancer) en étant le plus efficace et le moins délétère possible. Différents types de vieillissement (réussi, normal, pathologique) reflètent l'hétérogénéité de la population âgée, illustrée par des personnes plus ou moins « en forme » (vigoureuses, vulnérables, fragiles ou très fragiles). La marge thérapeutique est étroite chez le sujet âgé. Les réserves physiologiques pour faire face à un stress (que peuvent représenter l'annonce d'un cancer, une chirurgie, une chimiothérapie, une aplasie fébrile, etc.) sont très variables d'une personne à l'autre. L'idée est donc d'allier les compétences de deux spécialistes, de formation et de conception différentes : l'oncologue et le gériatre. Car si pour l'oncologue, le poids de la maladie cancéreuse l'emporte sur la décision thérapeutique, pour le gériatre, ce sont les spécificités individuelles du patient qui orientent le choix des traitements et guident la prise en charge globale.

Un âge civil avancé n'est plus un frein au traitement spécifique du cancer si l'âge physiologique est favorable (non sans prendre certaines précautions).

Le traitement standard théorique du cancer (préconisé chez le sujet jeune) ne doit pas être appliqué sans avoir anticipé les effets indésirables et les conséquences sur l'autonomie.

À l'hétérogénéité de la population âgée fait face l'hétérogénéité des cancers, tant dans leur localisation, leurs caractéristiques histologique

et moléculaire, leur degré d'agressivité, leur stade et leur retentissement sur la personne. Le caractère curable ou non du cancer doit entrer dans la réflexion décisionnelle de traitement, en plus des maladies associées et des priorités pour le patient (priorités qui ne sont pas forcément celles des soignants).

LE VIEILLISSEMENT : DES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES EXPOSANT À UNE SURTOXICITÉ

Pour décider le type et les posologies de chimiothérapie, les modifications tissulaires liées au vieillissement doivent être prises en compte. Le tableau 85-I illustre les effets possibles des drogues, en fonction des altérations fonctionnelles des organes vieillissant.

D'autres particularités du sujet âgé peuvent impacter le traitement :

— l'albuminémie est souvent abaissée, entre autre parce que les patients sont volontiers dénutris (et/ou inflammatoires et/ou néphrotiques). Il faut donc adapter les doses des médicaments fortement liés à l'albumine pour éviter la surtoxicité due à un excès de fraction libre du médicament dans le sang ;

— la fonction rénale est souvent altérée (même si la créatininémie est normale), les posologies des médicaments doivent être adaptées à la clairance de la créatinine ;

Tableau 85-I **Effets possibles des médicaments en fonction des modifications physiologiques liées à l'âge.**

Modifications physiologiques	Conséquences sur le traitement
Ralentissement de la réparation de l'ADN	Toxicité prolongée
Diminution des réserves médullaires Ralentissement du renouvellement cellulaire	Toxicité hématologique accrue Mucite prolongée
Atrophie de la muqueuse digestive	Diminution de l'absorption
Augmentation du rapport masse grasse/masse maigre	Altération de la distribution des drogues
Diminution de la masse hépatique	Réduction du métabolisme
Réduction du nombre de néphrons	Réduction de l'excrétion

— l'anémie peut influer sur la distribution de certaines molécules fortement liées aux globules rouges (anthracyclines, taxanes, étoposide) ;
— l'adaptation cardiaque à l'effort est abaissée, les anthracyclines sont donc utilisées avec précaution et une surveillance rapprochée de la fonction cardiaque est nécessaire ;
— la polymédication expose à des interactions médicamenteuses plus fréquentes, il faut donc réfléchir et décider en fonction de l'ensemble des traitements ; une révision des ordonnances peut être utile.

PERCEPTION DE L'ÉTAT DE SANTÉ DE LA PERSONNE ÂGÉE

Il est montré que les oncologues et les gériatres ont une perception différente de l'état de santé des personnes âgées. Le *performans status* (stade OMS 0 à 4), largement utilisé en cancérologie, est insuffisant pour qualifier l'état général. Des maladies curables et/ou des handicaps plus ou moins réversibles sont souvent méconnus des oncologues et doivent pourtant intervenir dans la balance bénéfices-risques du traitement anticancéreux et dans son schéma d'administration. Aussi plusieurs études montrent-elles l'impact de l'évaluation gériatrique sur la décision initiale de traitement spécifique (revu à la baisse le plus souvent) et sur la recommandation d'interventions (nutritionnelle, rééducation, prise en charge de troubles thymiques…). Quelques études dans la population âgée cancéreuse témoignent de l'intérêt de l'intervention gériatrique en termes de prévention des institutionnalisations, de durée de survie à court terme, de déclin fonctionnel ou cognitif, de contrôle de la douleur ou de qualité de vie.

Il est fondamental, pour un malade donné, d'appréhender l'espérance de vie liée au cancer et l'espérance de vie non liée au cancer (prise en compte des pathologies et/ou des handicaps associés). En d'autres termes il faut se poser la question : « Le patient va-t-il mourir de son cancer ou avec son cancer ? » Ou encore : « Quel est l'impact du cancer sur l'état général, et quel est l'impact de l'état de santé sur le cancer et les traitements envisagés ? » Il existe des scores, utilisés en recherche clinique, permettant d'approcher l'espérance de vie à 4 ans (score de Lee).

La polypathologie est l'apanage de la population âgée. La polymédicamentation est une réponse légitime aux co-morbidités associées. Elle doit être prise en considération dans le choix des traitements

anticancéreux, pour éviter notamment les interactions médicamenteuses avec certaines chimiothérapies, afin de limiter les risques de surtoxicités ou de baisse d'efficacité des traitements. À titre d'exemple, le Prozac® ou le Deroxat® diminuent les concentrations du tamoxifène.

Le risque de décompensation de maladies chroniques ou d'aggravation de symptômes fonctionnels doit être mesuré, sans oublier la menace de survenue de pathologies en cascades (règle du 1 + 2 + 3 du Pr Bouchon).

- Exemple 1 : aggravation d'une neuropathie diabétique sous Taxol® majorant le risque de chute, donc de fracture du col fémoral et de douleurs. Installation d'un syndrome post-chute pouvant conduire à la grabatisation avec escarres, phlébites…
- Exemple 2 : diarrhées sous Xeloda® responsables d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient insuffisant rénal chronique.
- Exemple 3 : décompensation d'un diabète ou d'une pathologie neuropsychiatrique sous corticoïdes.
- Exemple 4 : troubles cognitifs démasqués ou exacerbés après une chirurgie du cancer ou lors d'une hospitalisation pour chimiothérapie ou ses complications (aplasie fébrile, sepsis, déshydratation, lésions cutanées sévères…).

BÉNÉFICES ATTENDUS DU TRAITEMENT ANTICANCÉREUX CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

La personne âgée est porteuse d'une histoire de vie singulière, faite d'événements plus ou moins heureux et de problèmes médicaux ou de handicaps (fonctionnels, sensoriels, cognitifs) altérant variablement le quotidien. Si l'objectif du traitement d'un patient de 30 ans est la guérison à tout prix, il est autre à 85 ou 90 ans, alors que l'espérance de vie est déjà réduite. Si des cancers sont guérissables (certains cancers du sein ou du côlon, certains lymphomes), d'autres sont diagnostiqués à un stade avancé, et cela pour des raisons diverses (tumeurs négligées, accès limité au dépistage, diagnostic tardif…). Aussi, comme l'exprime la plupart des malades âgés eux-mêmes, le souhait d'une qualité de vie préservée l'emporte-t-il souvent sur la quantité de vie espérée (« je ne veux pas vivre le plus longtemps possible, je souhaite continuer à vivre bien »). Les capacités de récupération s'amenuisant avec le vieillissement, d'autant plus que la personne est vulnérable ou fragile, l'objectif sera avant tout de contrôler la maladie cancéreuse (et non forcément de la guérir), en privilégiant une espérance de vie optimale, c'est-à-dire une espérance de vie sans incapacité.

COLLABORATION ONCOLOGUE-GÉRIATRE

Grâce à une approche globale, médico-psycho-socio-environnementale, le gériatre va aider à :

— dépister, diagnostiquer, hiérarchiser et prioriser les problèmes médicaux et autres. Il ne s'agit pas de vouloir tout traiter, mais plutôt de s'adapter au fonctionnement et aux souhaits du patient et de rendre accessible (si cela est possible) et acceptable le traitement du cancer ;

— anticiper les décompensations de maladie chroniques et les effets secondaires des traitements ;

— corriger certains facteurs modifiables pour optimiser le traitement, par exemple une dénutrition, certains troubles moteurs, des désordres métaboliques ou carentiels ;

— aider l'oncologue à décider, de façon « éclairée », d'un traitement spécifique, et organiser un plan de soins adapté ;

— optimiser la réhabilitation (post-opératoire par exemple) et le retour à domicile.

ÉVALUATION GÉRIATRIQUE APPROFONDIE

Une évaluation gériatrique initiale, avec l'aide éventuelle d'outils utilisé variablement selon l'expérience du gériatre et du temps disponible, permet d'apprécier les dimensions de la personne âgée :

— l'autonomie (échelles ADL et IADL) ;

— le mode de vie, l'entourage et les ressources ;

— les antécédents, les co-morbidités (Charlson, CIRS-G) et les médicaments ;

— la marche, l'équilibre et les chutes (appui monopodal, *timed get up and go test*, Tinetti) ;

— le statut nutritionnel (cinétique du poids, MNA, albumine, préalbumine, apports alimentaires, état dentaire) ;

— l'humeur (GDS), l'anxiété et les capacités d'adaptation ;

— la continence ;

— les performances cognitives (test de l'horloge, *minimental status* [MMS], BREF test, cinq mots de Dubois ou MIS) ;

— l'état cutanéomuqueux ;

— les fonctions sensorielles (audition, vision, troubles sensitifs) ;

— les douleurs (échelle visuelle analogique [EVA], expression du visage, comportements d'évitement) ;
— la qualité de vie (QLQ-C30) ;
— l'abord et le ressenti de la maladie cancéreuse et des traitements envisagés ;
— le désir du patient et de son entourage, pour le cancer et tout le reste.

L'évaluation gériatrique permet aussi d'appréhender les capacités d'observance du traitement et l'aptitude à donner l'alerte en cas de problème. Ainsi ne faut-il pas présumer hâtivement de la simplicité d'un traitement par voie orale, par exemple du Xeloda® (5-fluorouracil oral), avant de s'être assuré que les consignes de prises (plusieurs comprimés matin et soir, 2 semaines sur 3), de soins associés (hydratation des extrémités matin et soir, antispasmodique et anti-diarrhéique si besoin) et de surveillance (biologie, état cutané…) seront respectées. Un doute sur la qualité de l'observance ne contre-indique pas nécessairement la chimiothérapie orale mais nécessite de sensibiliser l'entourage et peut motiver l'intervention d'une infirmière à domicile pour superviser le traitement.

L'évaluation gériatrique initiale approfondie est consommatrice de temps (45 minutes en moyenne) et les ressources en gériatres sont diverses selon les centres prenant en charge des patients âgés cancéreux. Aussi tous les patients âgés ne nécessitent-ils pas systématiquement une évaluation gériatrique globale. Plusieurs équipes ont donc réfléchi à des échelles de *screening* visant à dépister les personnes devant bénéficier d'une évaluation gériatrique pré-thérapeutique (G8 de l'étude française Oncodage recommandé par l'Institut national du cancer, VES13…). Ces échelles, imparfaites et méritant certainement d'être ajustées au type de cancer, ont permis de sensibiliser bon nombre d'acteurs de soin aux problématiques gériatriques.

DE L'ÉVALUATION GÉRIATRIQUE AU TRAITEMENT DU CANCER

Assez schématiquement, comme l'a proposé initialement L. Balducci [1], l'un des pionniers de l'oncogériatrie, l'évaluation gériatrique approfondie permet de classer les malades âgés cancéreux dans des groupes :
— groupe 1 : patients *fit* (robustes, vigoureux, en bonne forme) ;
— groupe 2 : patients *intermédiaires*. La difficulté réside souvent pour les patients du groupe 2 finalement assez hétérogène, comprenant des patients *vulnérables* et d'autres *fragiles à des degrés divers* ;
— groupe 3 : patients *très fragiles*.

Les caractères de fragilité retrouvés ou non et l'approche de l'espérance de vie (celle du cancer et celle non liée au cancer) vont guider le plan de soin et de traitement. Comme le montre la figure 85-1, un traitement standard est proposé aux patients du groupe 1 tandis que des soins de support exclusifs sont envisagés pour ceux du groupe 3. Pour les patients du groupe 2, le traitement est adapté (en termes de posologies, de schéma d'administration, repoussé si des facteurs nécessitent correction ou si d'autres problèmes prédominent) et/ou orienté vers des soins de support en fonction des éléments de l'évaluation oncogériatrique.

Notons bien que la caractérisation des patients n'est pas immuable et qu'un patient peut passer d'un groupe à l'autre, ce qui sous-entend une réévaluation régulière pour éventuellement réadapter les traitements. En effet, pour un patient donné, les besoins peuvent être très changeants, ce qui exige une attention de tous (entourage, soignants, médecin traitant et spécialistes) pour limiter la morbi-mortalité, les hospitalisations, les institutionnalisations précoces, les souffrances (physiques et morales) et, bien sûr, les coûts.

La liste des syndromes gériatriques n'est pas exhaustive mais comprend notamment les chutes, l'ostéoporose fracturaire, les troubles cognitifs évolués, l'incontinence, la maltraitance, la dénutrition, la dépression…

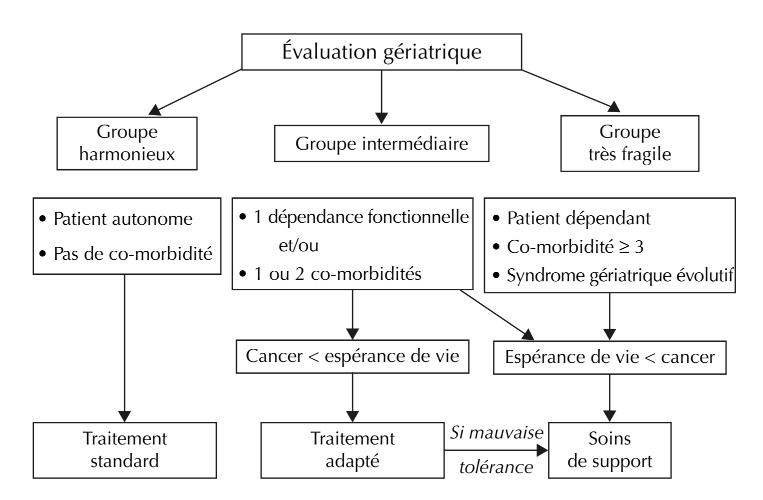


Figure 85-1 **Évaluation de l'état de santé de la personne pour guider le traitement du cancer [1].**

POUR CONCLURE SUR L'ONCOGÉRIATRIE

Parmi l'éventail des traitements anticancéreux (chimiothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie, chirurgie, antihormonaux), aucun n'est contre-indiqué chez la personne âgée. Le maniement des drogues est néanmoins plus délicat (marge thérapeutique étroite entre efficacité et toxicité) et exige des précautions. Des facteurs de croissances (G-CSF) sont assez largement dispensés lorsque l'on sait la chimiothérapie aplasiante, pour limiter les risques d'aplasie fébrile et respecter au mieux le calendrier d'administration des chimiothérapies. Des techniques de radiothérapie hypofractionnée, limitant les déplacements fatigants, sont proposées dans certains cas de cancer de la personne âgée, notamment pour certains cancers du sein.

Quel que soit le traitement proposé, il doit s'intégrer dans un parcours de soins cohérent (prise en charge des autres maladies et handicaps impactant la qualité de vie) qui ait un sens pour la personne et qui doit être réévalué régulièrement. Cette approche multidimensionnelle implique une coopération multidisciplinaire (anesthésistes, chirurgiens, médecins, diététiciens, kinésithérapeutes, assistantes sociales, infirmières spécialisées douleurs/plaies…). Des liens entre les acteurs de soins sont nécessaires entre les structures d'hospitalisation (court séjour, soins de suite et réadaptation ou unité de soins de longue durée) et la ville (médecins traitants, réseaux, soignants libéraux, maisons de retraite) pour harmoniser le plan de soins.

Avant la mise en route du traitement anticancéreux, les médecins doivent s'entendre avec leur patient, et avec l'entourage s'il y en a un, sur les effets attendus du traitement, tant sur le cancer que sur l'état de santé physique, mental et spirituel.

Face à des situations souvent complexes, une conduite à tenir précise est impossible à recommander. Une approche globale du patient âgé et de son parcours de vie permet de proposer le traitement le mieux adapté. Des réévaluations et des compromis sont nécessaires à chaque étape de la prise en charge, pour traiter efficacement le cancer et la personne qui en souffre.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person : a practical approach. Oncologist, 2000, *5* : 224-237.
2. Bouchon JP. 1 + 2 + 3 ou comment être efficace en gériatrie. Rev Prat, 1984, *34* : 888-892.

3. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer : ELCAPA study. J Clin Oncol, 2011, *29* : 3636-3642.
4. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients ? J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2008, *63* : 724-730.
5. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. J Support Oncol, 2003, *1* : 18-24.
6. Soubeyran P et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology : the ONCODAGE project. Abstract Congrès ASCO, 2011.

Chapitre 86

Diagnostic des cancers

François Goldwasser et Jérôme Alexandre

La démarche diagnostique et préthérapeutique en cancérologie comprend plusieurs étapes :

• Identifier les manifestations cliniques des cancers. Les plus rares et donc les moins bien connues d'entre elles sont sans doute les syndromes paranéoplasiques que nous détaillons ici.

• Affirmer le diagnostic positif de cancer, le plus souvent par biopsie ou exérèse chirurgicale.

• Définir le degré d'extension de la maladie. L'extension possible de la maladie dépend de l'histoire naturelle du cancer en cause : il est illogique de faire un bilan d'imagerie complet quel que soit le cancer. Les éléments à considérer sont développés.

• Évaluer la faisabilité des traitements indiqués d'après le stade de la maladie. Parmi les traitements antitumoraux, les chimiothérapies cytotoxiques demeurent aujourd'hui les plus utilisées pour le traitement des maladies malignes à haut risque métastatique ou métastatiques avérées. Leurs principales caractéristiques doivent être connues.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

Les syndromes paranéoplasiques constituent l'un des quatre syndromes que l'on peut observer au cours d'une pathologie maligne. Ces quatre syndromes ont en commun de pouvoir révéler la maladie, l'accompagner ou la compliquer.

Les trois autres sont :

— le *syndrome tumoral* : manifestations en rapport avec la tumeur primitive, l'atteinte régionale, ou métastatique à distance ;

— le *syndrome inflammatoire* et la *cachexie* ;
— le *syndrome veineux thrombo-embolique*.

Les syndromes paranéoplasiques sont en rapport avec la sécrétion ectopique par les cellules cancéreuses d'une substance ayant un effet biologique (hormone, cytokine…) à distance des cellules tumorales, ou en rapport avec l'expression ectopique par les cellules tumorales d'un antigène, conduisant à la formation d'auto-anticorps.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES PAR HYPERSÉCRÉTION D'UNE SUBSTANCE BIOLOGIQUEMENT ACTIVE

Tumeur maligne conservant une sécrétion endocrine propre au tissu d'origine

Par exemple, le syndrome de Cushing au cours d'un corticosurrénalome, le syndrome de Zollinger-Ellison associant ulcères multiples et diarrhée liés à une tumeur pancréatique, à un VIPome, à un glucagonome, à un insulinome… Il s'agit d'une sécrétion eutopique et non d'un syndrome paranéoplasique stricto sensu.

À part, le *phéochromocytome* qui nécessite systématiquement des mesures spécifiques pré-opératoires en raison du risque per opératoire lié à la libération de substances adrénergiques lors de la manipulation de la tumeur.

Tumeur maligne sécrétant de novo une substance inhabituelle pour ce tissu d'origine

C'est une propriété associée à l'acquisition du phénotype tumoral, il s'agit d'une sécrétion ectopique. Il s'agit alors le plus souvent de tumeurs neuro-endocrines, par exemple le syndrome de Cushing au cours d'un cancer bronchique à petites cellules ou de tumeurs carcinoïdes.

Le *syndrome de Schwartz-Bartter*, ou syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), est dû à la sécrétion anormale par la tumeur d'un peptide analogue de l'hormone antidiurétique (ADH). Il en résulte une hyponatrémie de dilution, associée à une natriurèse conservée, voire augmentée avec une osmolarité sanguine basse et une osmolarité urinaire élevée.

L'*hypercalcémie paranéoplasique* est due à la production d'une protéine ayant les mêmes propriétés que la parathormone (PTH) naturelle, mais de structure différente : c'est le *parathormome-related peptide* (PHT-rP). Le diagnostic est affirmé par un taux sérique de PTH intacte (PTH 1-84) bas et un taux de PTH-rP élevé.

Dans le *syndrome de Cushing*, la sécrétion ectopique d'ACTH provoque une alcalose hypokaliémique associée à une hypertension artérielle, à des œdèmes et à une mélanodermie.

Les autres syndromes sont :

— une gynécomastie liée à la sécrétion d'hCG par des cellules de choriocarcinome ;

— une hormone virilisante au cours de tumeurs gonadiques (arrhénoblastomes…) ;

— une polyglobulie par hypersécrétion d'érythropoïétine (cancer du rein,..) ;

— une hyperthyroidie, l'hypoglycémie… ;

— une hyperleucocytose par hypersécrétion de facteur de croissance leucocytaire.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES PAR LÉSION AUTO-IMMUNE

Les organes cibles les plus fréquents sont les systèmes nerveux (central et périphérique), la peau, et plus rarement, les muscles et les reins (Tableaux 86-I et 86-II). Le modèle de pathogenèse actuel est un modèle auto-immun. L'antigène tumoral est identique à l'antigène, le plus souvent nerveux, mais pour des raisons inconnues, le système immunitaire l'identifie comme étranger et initie une réponse auto-immune. L'attaque immune peut contrôler la croissance tumorale et, dans certains cas, la stopper.

Syndromes neuromusculaires

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques peuvent affecter n'importe quelle partie du système nerveux (*voir* Tableau 86-I). Certains concernent une zone unique (par exemple, l'encéphalite limbique) ou même un seul type cellulaire (cellules de Purkinje du cervelet, par exemple). Dans d'autres cas, au contraire, l'atteinte nerveuse est étagée (par exemple, encéphalo-myélo-radiculite).

Les syndromes paranéoplasiques symptomatiques sont rares et concernent environ une personne atteinte de cancer pour 10 000. Des exceptions existent cependant :

— le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton affecte environ 3 p. 100 des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules ;

— la myasthénie affecte environ 15 p. 100 des patients atteints de thymome ;

Tableau 86-I **Syndromes paranéoplasiques du système nerveux : localisation du syndrome.**

Cerveau et paires crâniennes	Encéphalite limbique Dégénérescence cérébelleuse Syndrome opsoclonies-myoclonies Syndromes visuels Rétinopathie Névrite optique Chorée Syndrome parkinsonien
Moelle épinière	Myélopathie nécrosante Myélite inflammatoire Maladie du motoneurone (sclérose latérale amyotrophique) Neuropathie motrice subaiguë *Stiff-person syndrome* (syndrome de l'homme raide)
Ganglions de la racine dorsale	Neuropathie sensitive
Nerfs périphériques	Neuropathie végétative avec dysautonomie Neuropathies aiguës et chroniques sensitivomotrices Polyradiculonévrite (type syndrome de Guillain-Barré) Neuropathie associée à une vascularite Neuromyotonie
Jonction neuromusculaire	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton Myasthénie
Muscle	Polymyosite ou dermatomyosite Myopathie nécrosante Myotonie

— une neuropathie périphérique démyélinisante affecte environ 50 p. 100 des patients atteints de plasmocytome dans sa forme ostéosclérotique (syndrome POEMS associant polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et modifications cutanées).

Tableau 86-II **Autres syndromes paranéoplasiques.**

Syndromes cutanés	Dermatomyosite Hippocratisme digital (tumeurs intrathoraciques) Acanthosis nigricans Purpuras Pseudo-urticaires bulleuses Hyperpigmentation Dermatite exfoliatrice Syndrome de Leser-Trelat (apparition rapide de lésions séborrhéiques et kératosiques) Erythème gyratum repens (érythème en plaques rondes, rapidement évolutives, changeantes, prurigineuses, avec desquamation) Maladie de Bazex (érythème hyperkératosique prurigineux palmoplantaire)…
Hématologiques	Anémie hémolytique Hyperéosinophilie
Autres	Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique Glomérulopathie, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, sclérodermie, arthrite rhumatoïde Endocardite marastique

L'élément le plus important du diagnostic est la mise en évidence d'anticorps dans le sérum et/ou le liquide céphalorachidien qui réagissent avec le système nerveux et le cancer sous-jacent. L'identification de ces anticorps et des antigènes cibles nerveux a permis de progresser dans la compréhension du mécanisme de ces syndromes et la méthode de diagnostic.

Les anticorps (dont certains sont nommés par les deux premières lettres du patient index) sont habituellement très spécifiques d'un type d'atteinte neurologique paranéoplasique (Tableau 86-III). Ils peuvent également être très révélateurs du cancer sous-jacent. Ainsi, à titre d'exemple, la présence d'anticorps anti-Yo dans le sérum d'une femme atteinte de symptômes cérébelleux est-elle très évocatrice

Tableau 86-III **Anticorps associés à des syndromes paranéoplasiques neurologiques.**

Caractéristiques des auto-anticorps			
Anticorps	**Réactivité**	**Gènes clonés**	**Tumeur**
Anti-Hu (ANNA-1)	Noyau plus que cytoplasme de tous les neurones	*HuD, HuC* *Hel-N1*	Cancer bronchique à petites cellules, neuroblastome, cancer de la prostate
Anti-Yo (PCA-1)	Cytoplasme, cellules de Purkinje	*CDR34* *CDR62*	Cancers de l'ovaire, du sein, bronchiques
Anti-Ri	Noyau plus que cytoplasme de tous les neurones du SNC	*Nova*	Cancers de l'ovaire, du sein, bronchiques et de la vessie
Anti-Tr	Cytoplasme, cellules de Purkinje	—	Maladie de Hodgkin
Anti-VGCC	Jonction neuromusculaire présynaptique	*P/Q type, VGCC* *MysB*	Cancer bronchique à petites cellules
Antirétinien	Photorécepteurs, cellules ganglionnaires	*Recoverine*	Cancer bronchique à petites cellules, mélanome, cancers gynécologiques
Anti-amphiphysine	Terminaisons nerveuses présynaptiques	*Amphiphysine*	Cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules
Anti-CRMP5 (anti-CV2)	Oligodendrocytes, neurones, cytoplasme	*CRMP5* *(POP66)*	Cancer bronchique à petites cellules, thymome

(suite)

Tableau 86-III (*suite*).

Caractéristiques des auto-anticorps			
Anticorps	**Réactivité**	**Gènes clonés**	**Tumeur**
Anti-PAC-2	Cytoplasme des cellules de Purkinje et d'autres neurones	—	Cancer bronchique à petites cellules
Anti-Ma1	Neurones	*Ma1*	Cancer pulmonaire, divers cancers
Ati-Ma2	Neurones (noyau)	*Ma2*	Cancer du testicule
ANNA-3	Nucléaire, cellules de Purkinje	—	Cancer du poumon
Anti-mGluR1	Cellules de Purkinje, neurones de l'olfaction, hippocampe	Récepteurs Glu	Maladie de Hodgkin
Anti-VGKC	Nerf périphérique	Canaux potassium	Thymome, cancer bronchique à petites cellules
Anti-MAG	Nerf périphérique	*MAG*	Maladie de Waldenström

SNC : système nerveux central.

d'une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique au cours d'un cancer gynécologique, le plus souvent ovarien. Cependant, il n'est pas toujours possible d'identifier les anticorps dans le sérum de patients atteints de syndromes paranéoplasiques.

Dans la plupart des cas de syndromes paranéoplasiques associés à des anticorps, l'antigène a été identifié et le gène codant cet antigène a été cloné et séquencé. Certains de ces antigènes sont exprimés par toutes les tumeurs d'un type histologique donné. D'autres tumeurs expriment rarement ces antigènes en dehors de l'existence d'un syndrome paranéoplasique. L'absence de l'antigène tumoral chez un patient atteint d'un syndrome paranéoplasique avec anticorps doit conduire à la recherche d'un second cancer.

Les atteintes neurologiques paranéoplasiques précèdent souvent le diagnostic de cancer de plusieurs mois, voire de quelques années. Aujourd'hui, une TEP-TDM peut être un moyen de rechercher un cancer occulte chez de tels patients. Même si la tumeur est indolente, la maladie neurologique évolue en général en quelques jours à quelques mois. Ces atteintes sont habituellement sévères, souvent handicapantes et parfois mortelles.

EXAMENS BIOLOGIQUES

L'analyse du liquide céphalorachidien met en évidence une pléiocytose modérée (30 à 40 cellules/mm^3), une discrète protéinorachie (50 à 100 mg/dl) et une augmentation du taux d'IgG. La pléiocytose n'est habituellement apparente qu'à la phase précoce de la maladie et disparaît ensuite en quelques semaines à quelques mois. L'élévation des IgG, en revanche, peut persister. L'analyse des cellules du liquide céphalorachidien de patients atteints de dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique par tri cellulaire avec fluorescence a révélé une prédominance de cellules lymphocytaires de type T, avec moins de 10 p. 100 de cellules de type B et de cellules de type *natural killer*. Dans le cas des atteintes neurologiques corticales, l'existence de taux relativement élevé d'anticorps dans le liquide céphalorachidien par rapport aux IgG totaux indique que ces anticorps sont synthétisés au niveau cérébral probablement par des cellules B spécifiques qui ont traversé la barrière hémato-encéphalique.

Immunité tumorale au cours des syndromes paranéoplasiques

La tumeur est souvent occulte et le syndrome paranéoplasique précède typiquement le diagnostic de la tumeur. Par exemple, les patients présentant un syndrome paranéoplasique Hu sont très souvent atteints d'un cancer bronchique à petites cellules limité à un nodule unique,

alors que ce type de cancer est habituellement déjà métastatique lors du diagnostic.

L'examen histologique des tumeurs au cours des syndromes paranéoplasiques neurologiques ne diffère des autres tumeurs que par une habituelle infiltration marquée par des cellules de la réponse inflammatoire.

Beaucoup d'observations suggèrent que les patients présentant un syndrome neurologique paranéoplasique ont un meilleur pronostic. Cela est également observé chez les patients ayant de faibles taux d'anticorps anti-Hu sans syndrome clinique.

TRAITEMENT

Les syndromes paranéoplasiques apparaissant être consécutifs à une réponse immune inappropriée, deux approches thérapeutiques ont été utilisées : la suppression de la source de l'antigène par le traitement de la tumeur responsable et la suppression de la réponse immunitaire.

Pour de nombreux syndromes paranéoplasiques, la suppression de l'antigène constitue le seul traitement efficace.

Au cours du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et de la myasthénie, les échanges plasmatiques ou l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses sont habituellement efficaces pour supprimer la réponse immunitaire. Si la maladie est médiée par des cellules T, comme cela est souvent suspecté en cas d'atteinte du système nerveux central (telle que la dégénérescence cérébelleuse avec anticorps anti-Yo ou l'encéphalomyélite avec anticorps anti-Hu), des médicaments réprimant la réponse immunitaire, tels que le tacrolimus, peuvent être essayés.

Parce que la pathogenèse est souvent inconnue, il peut être justifié d'agir sur les deux mécanismes à la fois.

PRONOSTIC

Certaines atteintes telles que le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton et la myasthénie répondent à l'immunosuppression et au traitement de la tumeur sous-jacente. La neuropathie périphérique associée au myélome ostéosclérotique est habituellement guérie par le traitement radiothérapique de la tumeur. Le syndrome opsoclonie-myoclonie de l'adulte peut répondre à un traitement de la tumeur sous-jacente, à une immunosuppression ou à l'association des deux. Mais il peut également se résoudre spontanément.

À ce jour, il n'a pas été décrit d'aggravation de la progression tumorale à l'occasion d'un traitement immunosuppresseur visant le syndrome paranéoplasique.

EXTENSION DES CANCERS

L'extension d'un cancer contribue au pronostic et permet de définir une stratégie thérapeutique. Son appréciation repose sur l'étude de l'extension *locale* (limites de la tumeur primitive), *régionale* (adénopathies de drainage) et *à distance* (métastases), l'ensemble de ces manifestations constituant le *syndrome tumoral*.

DIAGNOSTIC D'EXTENSION DU CANCER

Classification TNM

La classification TNM, fondée sur l'évolution propre à chaque cancer, est d'abord une classification descriptive, le plus souvent clinique, qui doit définir la maladie avant tout geste thérapeutique.

— T correspond aux caractéristiques de la tumeur primitive (taille, profondeur de l'envahissement…) ;

— N correspond à l'état des ganglions de drainage. On qualifie une tumeur de N0 quand il n'y a pas d'envahissement et de N1 ou N2 selon la localisation et/ou le nombre de ganglions envahis ;

— M correspond à l'existence (M1) ou non (M0) de métastases à distance.

L'examen anatomopathologique microscopique permet une classification plus précise, se traduisant dans la classification TNM par l'utilisation du préfixe pT (p pour *pathological*). Une classification par stade existe dans certains cas. Elle regroupe plusieurs types de présentation qui correspondent à des TNM différents.

Étude de l'extension régionale

La présence d'adénopathies métastatiques est un tournant pronostique pour de nombreux cancers, ce qui rend sa recherche fondamentale dans la décision thérapeutique :

— palpation du creux axillaire et du creux sus-claviculaire en cas de cancer du sein ;

— palpation des aires ganglionnaires cervicales et tomodensitométrie cervicale en cas de cancer ORL ;

— écho-endoscopie en cas de cancer du rectum, de l'œsophage, de l'estomac ;

— tomodensitométrie pelvienne à la recherche d'adénopathies iliaques en cas de cancer de la prostate, de la vessie ou du col utérin ;

— tomodensitométrie abdominale à la recherche d'adénopathies rétropéritonéales hautes en cas de cancer du testicule ou du rein ;

— tomodensitométrie thoracique avec fenêtre médiastinale, voire médiastinoscopie et/ou TEP-TDM en cas de cancer bronchopulmonaire.

Extension métastatique

• La *scintigraphie osseuse* permet la recherche des métastases osseuses. Des interférences médicamenteuses peuvent gêner l'interprétation de la scintigraphie en diminuant la fixation du traceur sur l'os : les biphosphonates, la chimiothérapie, une hormonothérapie ou corticothérapie. Les facteurs de croissance hématopoïétiques induisent des artefacts de stimulation médullaire.

• L'*échographie* et/ou la *tomodensitométrie abdominale* permettent de rechercher des métastases hépatiques. Il convient de préciser, lors de la demande d'examen, que l'on recherche des métastases hépatiques afin que la tomodensitométrie soit réalisée avec les conditions d'injection et d'acquisition des images adéquates.

• La *tomodensitométrie thoracique* permet la recherche de métastases pulmonaires.

• La *tomodensitométrie cérébrale* permet la recherche de métastases cérébrales. L'IRM cérébrale est justifiée dans un second temps en cas de métastase cérébrale unique pour discuter l'indication d'une exérèse de la métastase.

• La *scintigraphie au* ^{18}*F-FDG* (TEP-TDM) ou *tomographie par émission de positons* (TEP) sont en cours d'évaluation mais ont déjà des indications validées. Le traceur actuellement employé est le ^{18}F-fluorodéoxyglucose (FDG). La TEP met en évidence des foyers de prolifération cellulaire : la cellule cancéreuse consomme plus de glucose que les autres cellules et le FDG qui est un analogue du glucose entre dans la cellule. L'intensité de captation cellulaire de FDG est souvent corrélée à l'agressivité et au potentiel prolifératif de la tumeur. Cet examen est de plus en plus utilisé dans la pratique cancérologique quotidienne mais ses indications sont pour la plupart en cours d'évaluation (Tableau 86-IV).

Les inconvénients et limites de la TEP sont :

— des faux positifs car des hyperfixations peuvent correspondre à des foyers infectieux et/ou inflammatoires non tumoraux (granulomatoses, foyers opératoires récents) ;

— des résultats faux négatifs également observables, notamment pour certains types histologiques (sarcomes de bas grade, carcinomes hépatocellulaires, métastases cérébrales) et dans le cas des patients hyperglycémiques.

Tableau 86-IV **Principales indications « standard » de la TEP au ^{18}F-FDG.**

Cancers	Indications de la TEP au ^{18}F-FDG
Bronchopulmonaires	Étude de l'extension locorégionale et à distance, notamment surrénalienne
Œsophage	Évaluation préthérapeutique du statut ganglionnaire et métastatique en complément de la tomodensitométrie et de l'écho-endoscopie
Côlon et rectum	Élévation isolée confirmée de l'ACE Bilan pré-opératoire des récidives locales et métastatiques
Tumeurs neuro-endocrines	Diagnostic et bilan d'extension uniquement si la scintigraphie au pentétréotide est normale Diagnostic différentiel et bilan d'extension du cancer du pancréas si la glycémie est normale
Cancers des VADS	Bilan d'extension des cancers des VADS non traités
Lymphomes	Bilan d'extension initial en complément de l'imagerie conventionnelle de la maladie de Hodgkin, des lymphomes non hodgkiniens agressifs et des lymphomes folliculaires
Cancers différenciés de la thyroïde	Suspicion de maladie résiduelle ou de rechute lorsque les données de l'imagerie conventionnelle (incluant l'iode radioactif) sont insuffisantes

ACE : antigène carcino-embryonnaire ; VADS : voies aérodigestives supérieures.

• Les *indications des examens d'imagerie* varient selon le contexte et sont, au mieux, définis après discussion du dossier médical en staff pluridisciplinaire. L'exhaustivité des examens demandés dépend en effet :

— de la présentation clinique (par exemple, un foyer de microcalcifications mammaire néoplasique sans envahissement ganglionnaire n'impose pas une recherche de métastases à distance en l'absence de point d'appel) ;

— de l'histoire naturelle de la maladie (par exemple, la recherche de métastases osseuses n'a pas d'intérêt en première intention devant un cancer du testicule) (Tableaux 86-V et 86-VI) ;

— des objectifs thérapeutiques (par exemple, la recherche de métastases à distance doit être exhaustive si l'on discute une pneumonectomie car leur mise en évidence la contre-indique).

Tableau 86-V **Principaux sites métastatiques à distance lors d'une première phase métastatique selon la tumeur primitive.**

Tumeur primitive	Site(s) métastatique(s)
Ovaire	*Péritoine*, plèvre
Sein	Os, plèvre, foie, poumon, tous…
Sarcomes	*Poumons*, os
Mélanome	Poumons, *cerveau*, foie
Thyroïde	*Os*, *poumons*
Poumons	*Cerveau* +++, *surrénales*, *os*…
Rein	*Os*, *poumons*, *cerveau*
Prostate	*Os*
Col utérin	*Poumons*
Testicule	*Poumons*
Vessie	*Os*
ORL	*Poumons*, *os*
Côlon-rectum	*Foie*, poumons, péritoine
Pancréas, estomac	*Foie*, *péritoine*

La survenue de métastases osseuses est possible au cours de l'évolution de tout cancer, mais est habituellement un événement tardif, même au stade métastatique. Certains cancers ostéophiles (prostate, sein, poumon, thyroïde et rein) métastasent précocement à l'os, ce qui rend licite la recherche systématique de métastases osseuses. En revanche, cette recherche n'est pas justifiée en l'absence de point d'appel devant une tumeur germinale, de l'ovaire ou colorectale.

Certains cancers sont fréquemment associés à des métastases hépatiques :

— soit parce que le foie est le premier organe rencontré lors de la dissémination : cancers digestifs (colorectaux, du pancréas ou de l'estomac) ;

— soit en raison de l'importance de la dissémination hématogène (sein, bronches).

Tableau 86-VI **Recherche d'extension des principaux cancers.**

Tumeur primitive	Examens
Prostate(1)	Toucher rectal, IRM de la prostate (respect de la capsule prostatique), TDM pelvienne, scintigraphie osseuse, TEP à la choline
Rectum(2)	Toucher rectal, recherche d'une hépatomégalie, d'une ascite, d'une adénopathie de Troisier, écho-endoscopie basse (infiltration pariétale, adénopathie), échographie hépatique ou TDM hépatique, TDM thoracique de référence
Sein(3)	Scintigraphie osseuse, TDM thoracique, échographie hépatique ou TDM abdominale
Bronchopulmonaire	Fibroscopie bronchique, TDM thoracique avec coupes des surrénales, TDM hépatique ou échographie hépatique, scintigraphie osseuse, TEP-TDM, IRM cérébrale (cancer bronchique à petites cellules, adénocarcinome)
Ovaire	Per opératoire exploration du cul-de-sac de Douglas jusqu'aux coupoles diaphragmatiques, radiographie thoracique

(1) Les métastases pulmonaires sont rares au cours d'un cancer de la prostate ; si elles sont précoces et isolées, elles doivent faire évoquer en premier lieu une forme neuro-endocrine.
(2) Un élément essentiel au cours du cancer du rectum est de préciser la distance par rapport à la marge anale par le toucher rectal et, si besoin, une endoscopie et une opacification.
(3) L'examen clinique est essentiel pour la recherche d'un envahissement cutané (nodule de perméation, ulcération, peau d'orange, sein inflammatoire) d'une adénopathie axillaire et sus-claviculaire. Les formes lobulaires ont un tropisme particulier pour le péritoine et les méninges.

Les métastases cérébrales sont plus fréquentes au cours de l'évolution de cancers neurotropes tels les cancers du poumon (surtout à petites cellules et adénocarcinomes), du sein, du rein ou le mélanome.

Cas particulier des métastases révélatrices

Métastases osseuses

• Chez une *femme* : évoquer d'abord un cancer du sein, puis un cancer bronchopulmonaire.

• Chez un *homme* : évoquer de principe un cancer bronchopulmonaire si localisations rachidiennes dorsales ou des membres ou un cancer de la prostate si localisations rachidiennes lombaires isolées.

Viennent ensuite les métastases osseuses du cancer du rein, volontiers révélatrices.

Carcinose péritonéale

Évoquer en premier chez la femme un cancer de l'ovaire. Les principaux diagnostics différentiels sont les cancers digestifs (côlon, rectum, estomac et pancréas).

Métastases cérébrales

- Chez l'*homme* : cancer bronchopulmonaire surtout.
- Chez la *femme* : soit cancer du sein, soit cancer bronchopulmonaire.
- Plus rarement : rein, mélanome, etc.

PRESCRIPTION DES MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux, molécules de nature le plus souvent protéique, produites par la tumeur, sont peu spécifiques et donc peu utiles pour le diagnostic. Ils ont un intérêt réel dans certaines maladies malignes. Ils peuvent cependant, dans certains cas exceptionnels, être un critère diagnostique permettant de renoncer à une preuve histologique : l'association d'un nodule hépatique hypervascularisé et d'une élévation franche (supérieure à 500 ng/ml) de l'α-fœtoprotéine suffit pour retenir le diagnostic de carcinome hépatocellulaire.

L'évolution de ces marqueurs est particulièrement appréciable si :

— la valeur du marqueur est un bon reflet de la masse tumorale de l'organisme (par exemple : α- fœtoprotéine et β-hCG pour le suivi des tumeurs germinales) ;

— il n'existe pas de lésion tumorale visible mesurable par les données de l'imagerie (par exemple, suivi des cancers de prostate métastatiques d'après le taux de PSA, surveillance de la carcinose péritonéale des cancers de l'ovaire d'après le taux de CA125 plasmatique). Ainsi, au cours du cancer de l'ovaire métastatique, le suivi des taux de CA125 tous les 21 jours en cours de traitement est-il aussi sensible et spécifique que l'imagerie pour évaluer la réponse à la chimiothérapie.

Le principal intérêt des marqueurs tumoraux réside dans leur sensibilité pour détecter une rechute précoce et leur demi-vie courte permet de pressentir l'effet des traitements avant qu'un effet objectif soit détectable par imagerie.

Le tableau 86-VII résume les indications des marqueurs tumoraux utilisés en pratique courante.

Tableau 86-VII **Principaux marqueurs tumoraux d'intérêt clinique.**

Marqueur	Indication	Intérêt			
		Dépistage	**Diagnostic**	**Pronostic**	**Surveillance**
ACE	Tumeurs épithéliales	Non	Non	Oui (côlon)	Oui
α-Fœtoprotéine	Carcinomes hépatocellulaires	Oui	Oui	Non	Oui
	Tumeurs germinales	Non	Oui	Oui	Oui
PSA	Cancer de la prostate	Oui	Oui	Oui	Oui
CA19-9	Cancer du pancréas	Non	Oui	Non	Oui
CA15-3	Cancer du sein	Non	Non	Non	Oui
CA125	Cancer de l'ovaire	Non	Non	Oui	Oui
NSE	Cancer bronchique à petites cellules	Non	Oui	Oui	Oui
CYFRA21	Cancer bronchique non à petites cellules	Non	Non	Non	Oui
β-hCG	Choriocarcinomes	Non	Oui	Oui	Oui
Thyroglobuline	Cancer de la thyroïde	Non	Non	Oui	Oui
Thyrocalcitonine	Cancer médullaire de la thyroïde	Oui	Oui	Oui	Oui

ACE : antigène carcino-embryonnaire ; CA : *carbohydrate antigen* ; NSE : énolase neurone-spécifique ; β-hCG : gonadotrophine chronique humaine β ; PSA : antigène prostatique spécifique.

SURVEILLANCE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE

Les médicaments antitumoraux sont le plus souvent des agents cytotoxiques : ils provoquent la mort cellulaire. Ils sont peu spécifiques des cellules tumorales, la mort est consécutive à un stress génotoxique.

Cela rend compte de deux caractéristiques essentielles :

• L'index thérapeutique est étroit. La cible des agents cytotoxiques est partagée par les cellules tumorales et les cellules normales. Faute de spécificité dans le mécanisme d'action, la spécificité thérapeutique est obtenue en partie du fait :

— de différences de cinétique cellulaire (renouvellement plus rapide des tissus sains : moelle osseuse, muqueuse intestinale, etc.) ;

— de différences de réparation des lésions de l'ADN : les cellules normales possèdent une régulation du cycle cellulaire normale (elles s'arrêtent en G1 ou G2 en cas de stress), des voies de réparation fonctionnelles (mésappariements de bases, excision de nucléotides), tandis que les cellules tumorales ont souvent des perturbations de ces régulations qui les rendent plus fragiles.

• Les modalités d'administration épousent la cinétique de récupération des tissus sains, en particulier la régénération de l'hématopoïèse.

La chimiothérapie cytotoxique consiste à administrer des médicaments d'index thérapeutique étroit et potentiellement mortels. Une extrême prudence s'impose avant, pendant et après leur administration.

ACCORD DU PATIENT

L'accord pour la réalisation de la chimiothérapie est un moment décisif qui exige une grande prudence et des vérifications systématiques et rigoureuses.

• La plupart des chimiothérapies sont toxiques pour les veines et exposent à des délabrements tissulaires en cas d'extravasation, ce qui justifie la pose de site implantable avec accès veineux central permanent dans la grande majorité des cas.

• Discuter l'intérêt d'une conservation de sperme avant la première administration en raison du risque de stérilité.

• Contraception du couple car les cytotoxiques sont tératogènes chez la femme enceinte.

• Évaluation clinique de l'état général du patient (une grande altération de l'état général rend improbable l'effet bénéfique et accroît l'effet toxique, ce qui contre-indique le traitement sauf dans le cas des maladies très chimiosensibles révélées sur un mode « explosif »). Des échelles semi-quantitatives sont utilisées :

— mesure du *performance status* de l'OMS (PS) ;

— index de Karnofsky (IK).

Le *performance status* doit être inférieur à 3 et l'index de Karnofsky supérieur à 70. Biologiquement, une réduction des concentrations d'albumine et de pré-albumine et une augmentation de la CRP sont associées à un risque de toxicité accru [2, 4].

• Mesure du poids, de la taille et de la surface corporelle du patient pour le calcul de la dose théorique à administrer. Le poids doit être mesuré à nouveau avant chaque administration.

• Examens vérifiant l'état fonctionnel de la moelle osseuse, principal organe cible des toxicités des agents cytotoxiques (hémogramme).

• Examens mesurant l'état fonctionnel d'un organe exposé à une toxicité spécifique d'un médicament et dont la surveillance s'imposera : interrogatoire concernant le retentissement neurologique en cas de traitement neurotoxique (oxaliplatine, taxanes), auscultation cardiaque et mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant l'utilisation d'anthracyclines, exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avant l'utilisation de bléomycine, clairance de la créatinine avant l'administration de cisplatine…

• Vérification des principaux paramètres influençant la pharmacocinétique des antitumoraux et le niveau d'exposition : fonction rénale (créatininémie et calcul de la clairance), biologie hépatique, albuminémie (beaucoup d'antitumoraux sont fortement fixés aux protéines plasmatiques).

• Vérification des principaux paramètres influençant la susceptibilité à un niveau d'exposition donné : les différents facteurs de vulnérabilité physique (co-morbidités, âge) et psychosociale (isolement, mauvaise compréhension). La présence d'une sarcopénie est fortement corrélée à un risque toxique accru des antitumoraux [5]. Elle peut se mesurer par tomodensitométrie en calculant la surface du muscle psoas sur une coupe en L3. Cette mesure est plus sensible que l'évaluation de la fonte du quadriceps, de diagnostic clinique, mais plus tardif.

• L'existence d'une cirrhose, d'une BPCO, d'une insuffisance cardiaque sévère ou d'un diabète insulino-dépendant est un facteur de risque de toxicité clinique sévère.

• Vérification de l'absence d'infection évolutive (une infection, même locale et bénigne, peut exposer le patient à un risque vital en cas de neutropénie).

• Vérification du pouls et de la pression artérielle.

• La diurèse doit être surveillée en cas de médicament néphrotoxique (cisplatine, méthotrexate à hautes doses).

L'ÉDUCATION DU PATIENT EST UN POINT ESSENTIEL

Il doit être informé des effets secondaires les plus fréquents, savoir quels symptômes nécessitent une consultation médicale rapide (en moins de 12 heures) :

— une fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C (en raison du risque qu'elle soit contemporaine d'une neutropénie) ;

— des vomissements ou une diarrhée associés à une impossibilité de boire ou à une perte de poids ;

— une fatigue d'intensité inexpliquée.

Il doit avoir avec lui des prescriptions anticipées correspondant aux effets secondaires les plus courants (antidiarrhéiques, anti-émétiques). Il doit également disposer d'un médecin traitant qu'il pourra consulter rapidement en cas de problème intercurrent et d'un lien téléphonique avec l'équipe qui a réalisé la chimiothérapie.

L'éducation thérapeutique prend une importance encore plus grande avec le développement des antitumoraux oraux, cytotoxiques conventionnels ou inhibiteurs de tyrosine kinases.

> *Point important et récurrent dans l'information à transmettre au patient :* les suppléments oraux anti-oxydants accélèrent la croissance tumorale et inhibent l'action des antitumoraux [1, 3].

TOXICITÉS AIGUËS ET CUMULATIVES

On distingue les *toxicités aiguës*, consécutives à une administration unique, qui surviennent quelques minutes à quelques jours après l'administration d'un cytotoxique et les *toxicités cumulatives* qui surviennent après plusieurs administrations. Ces toxicités cumulatives peuvent survenir plusieurs mois après l'arrêt du traitement et rentrent alors dans le cadre de toxicités tardives (comme l'ostéoporose, par exemple).

Les toxicités aiguës concernent surtout les tissus à renouvellement rapide : moelle osseuse, muqueuses. Elles sont communes à la plupart des cytotoxiques

La plupart des toxicités sont répertoriées et quantifiées en grade (de 0 à 4).

SURVEILLANCE PENDANT LA PERFUSION

Nécrose cutanée en cas d'extravasation

Il s'agit d'un risque majeur, les lésions engendrées pouvant être extrêmement délabrantes. Il concerne surtout les anthracyclines et les poisons du fuseau. Ce risque impose le recours de principe à la voie veineuse centrale.

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions anaphylactiques, de même que les allergies cutanées, peuvent s'observer avec tout cytotoxique. Elles sont particulièrement fréquentes avec les taxanes, l'étoposide et les platines.

Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, myalgies) peut survenir quelques minutes après l'administration de bléomycine, d'interleukine 2, d'interféron et de gemcitabine.

Effets digestifs : nausées et vomissements

Ils sont dus à une action du cytotoxique au niveau du « centre du vomissement » situé dans le plancher du 4e ventricule.

On distingue :

— les vomissements immédiats (délai inférieur à 24 heures) qui concernent presque tous les cytotoxiques ;

— les vomissements retardés (24 heures à plusieurs jours), surtout fréquents après traitement par sels de platine ;

— les vomissements anticipés (survenant avant l'initiation du traitement), réflexe conditionné par des vomissements immédiats insuffisamment contrôlés.

Le potentiel émétisant des cytotoxiques est très variable. Les plus émétisants sont le cisplatine, les autres alkylants (cyclophosphamide, Déticène®) et les anthracyclines.

Certaines caractéristiques du patient sont associées à un risque élevé de vomissements : jeune âge, sexe féminin, anxiété. L'alcoolisme chronique a, au contraire, un effet protecteur.

Le traitement est avant tout préventif. En cas de traitement à fort potentiel émétique, il repose sur une association de corticoïde à fortes doses (1 à 2 mg/kg d'équivalent prednisone), d'un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 de la sérotonine (ondansétron [Zophren®], granisétron [Kytril®]) et d'un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (aprépitant [Emend®]). En cas de vomissement anticipé, des benzodiazépines doivent être utilisées.

Syndrome de lyse tumorale

Il s'agit des conséquences métaboliques d'une mort cellulaire massive. Ce syndrome n'est observé que dans les tumeurs très prolifératives, à forte masse tumorale et très chimiosensibles. En pratique, il s'agit essentiellement des leucémies aiguës hyperleucocytaires et des lymphomes malins non hodgkinien agressifs. Un bon facteur prédictif du risque de syndrome de lyse est un taux de LDH plasmatique élevé avant traitement.

Le syndrome de lyse est caractérisé par la libération massive dans le milieu extracellulaire d'ions habituellement à prédominance intracellulaire : potassium, acide urique, acide lactique et phosphore :

— l'hyperkaliémie peut être responsable de troubles du rythme cardiaque ;

— l'acidose lactique aggrave l'hyperkaliémie ;

— l'hyperuricémie peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë par précipitation intratubulaire des cristaux d'urate favorisée par un pH urinaire acide ;

— l'hyperphosphorémie peut également être responsable d'une insuffisance rénale aiguë.

La prévention repose sur le fractionnement de la chimiothérapie sur plusieurs jours et l'hyperhydratation alcaline, associée éventuellement à une prescription d'urate oxydase.

SURVEILLANCE LES JOURS SUIVANTS

Toxicité muqueuse

Elle est source d'inconfort et surtout de déshydratation et d'aggravation de la dénutrition. Les altérations des muqueuses peuvent constituer une porte d'entrée infectieuse, surtout en période de neutropénie.

La mucite oropharyngée peut être extrêmement douloureuse et empêcher toute alimentation. Elle évolue généralement parallèlement à la neutropénie (les médicaments très hématotoxiques sont habituellement toxiques pour les muqueuses). Son traitement est symptomatique et repose sur les bains de bouche antiseptiques. En cas de mucite sévère, les antifongiques systémiques et les antiviraux traitent les surinfections fréquentes.

La diarrhée est également la conséquence d'une altération des muqueuses. Elle concerne surtout le 5-fluoro-uracil et l'irinotécan et apparaît de façon retardée (5 jours environ après l'administration). Elle doit être traitée par de fortes doses de lopéramide.

Toxicité hématologique

Il s'agit, le plus souvent, d'une neutropénie parfois associée à une thrombopénie (certains produits tels que les nitrosourées sont surtout thrombopéniants). Le nadir, qui est le moment où la neutropénie est la plus profonde, intervient le plus souvent entre le 8e et le 15e jour suivant la chimiothérapie. Du fait de la longue durée de vie des globules rouges, l'anémie apparaît généralement de façon retardée.

La plupart des cytotoxiques sont hématotoxiques, mais à des degrés variables. Les plus hématotoxiques sont les alkylants (sauf le cisplatine), les inhibiteurs de topo-isomérase et les taxanes. Trois cytotoxiques sont classiquement dépourvus d'hématotoxicité : la vincristine, la bléomycine et la L-asparaginase. Lorsque le risque de toxicité hématologique est important, un hémogramme est généralement réalisé une fois par semaine.

La *neutropénie fébrile* est le principal risque lié à la toxicité hématologique des chimiothérapies. Le risque d'infection bactérienne, ou plus rarement fongique, est augmenté lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,5 g/l. Ce risque augmente avec la profondeur de la neutropénie (< 0,1 g/l) et sa durée (> 7 jours). Les infections du sujet neutropénique peuvent évoluer en quelques heures vers le choc septique et le décès en l'absence de traitement efficace. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique. Toute fièvre chez un patient ayant reçu une chimiothérapie neutropéniante impose la réalisation immédiate d'un hémogramme. En cas de neutropénie (PNN < 0,5 g/l) une hospitalisation est nécessaire, permettant la réalisation immédiate, après les prélèvements bactériologiques d'usage (mais sans attendre les résultats), d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

En cas de neutropénie asymptomatique, seule une surveillance de la température s'impose. Les germes le plus souvent en cause sont des commensaux de la peau ou du tube digestif, ce qui explique que les mesures d'isolement n'ont pas d'intérêt et encore moins une hospitalisation de principe (risque d'infection nosocomiale).

Une exception concerne les neutropénies survenant après chimiothérapie intensive pour une hémopathie car elles sont souvent prolongées et profondes et exposent à un risque majeur d'infection bactérienne et fongique (candidose, aspergillose invasive). Une hospitalisation de principe en chambre à flux laminaire peut alors être nécessaire.

Des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF : filgastrim [Neupogen®], lénogastrim [Granocyte®]) sont principalement indiqués en prévention secondaire, afin d'éviter la récidive d'une neutropénie

fébrile, ou d'emblée en cas de protocole très aplasiant. Ils n'ont pas d'intérêt curatif (lorsque la neutropénie est installée), sauf en cas d'infection grave.

Une thrombopénie inférieure à 20 g/l impose une transfusion, car le risque hémorragique est alors majeur.

Une anémie (surtout si elle est inférieure à 10 g/dl) peut être responsable d'une asthénie et d'une altération de la qualité de vie. De l'érythropoïétine recombinante peut alors être prescrite, mais son efficacité est inconstante.

AUX URGENCES, EN INTERCURE

Quatre questions doivent se poser de façon systématique.

• *Le patient est-il exposé à un risque d'infection foudroyante ?* Un sepsis chez un patient neutropénique peut être mortel en quelques heures. Le patient est neutropénique jusqu'à preuve du contraire : il faut demander un hémogramme en urgence (*voir* plus loin, « Conduite à tenir devant une cytopénie toxique »).

• *Le patient est-il en insuffisance rénale aiguë ou nécessite-t-il une réhydratation parentérale ?* Un patient en chimiothérapie est en effet exposé à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë par :

— toxicité tubulaire directe (cisplatine, méthotrexate à fortes doses, produits de contraste) ;

— hypoperfusion consécutive à la toxicité digestive du fait d'une diarrhée ou de vomissements, l'addition des deux phénomènes étant possible et très dangereuse (vomissements retardés après perfusion de cisplatine) ;

— micro-angiopathie thrombotique aiguë, exceptionnelle, secondaire à un traitement par gemcitabine ou mitomycine C, avec anémie hémolytique, schizocytose au frottis sanguin, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë.

• *Le patient a-t-il une embolie pulmonaire ?* Les complications veineuses thrombo-emboliques sont en effet fréquentes au cours de l'évolution des cancers.

• *Quels sont les effets toxiques à redouter ?* (Tableau 86-VIII) :

— le patient a-t-il reçu plusieurs mois ou années auparavant un traitement pouvant être responsable d'une toxicité cumulative irréversible exposant à une décompensation aiguë ? (par exemple antécédent de radiothérapie, de traitement par anthracycline, bléomycine ou cisplatine) ;

— le patient a-t-il reçu récemment un médicament responsable d'une toxicité aiguë notable ?

Tableau 86-VIII **Principales toxicités des chimiothérapies.**

Médicament	Principales toxicités aiguës	Toxicité cumulative limitante
Adriamycine (Adriblastine®)	Vomissements Pancytopénie	Insuffisance ventriculaire gauche
Cisplatine (Cisplatyl®)	Vomissements Tubulopathie aiguë	Tubulopathie chronique, polynévrite sensitive
Oxaliplatine (Eloxatine®)	Vomissements Neuropathie aiguë	Polynévrite sensitive
Carboplatine (Carboplatine®)	Vomissements Pancytopénie	Thrombopénie
Paclitaxel (Taxol®)	Réactions d'hypersensibilité et idiosyncrasiques (prémédication par corticoïdes), pancytopénie	Neuropathie sensitive
Docétaxel (Taxotère®)	Réactions d'hypersensibilité et idiosyncrasiques (prémédication par corticoïdes), pancytopénie	Neuropathie sensitive, toxicité unguéale, œdèmes
Vinorelbine (Navelbine®)	Constipation, voire occlusion fonctionnelle Neutropénie	Aucune
Cyclophosphamide (Endoxan®)	Vomissements, cystite hémorragique, pancytopénie	Leucémies secondaires
Gemcitabine (Gemzar®)	Fièvre, arthralgies Pancytopénie, micro-angiopathie thrombotique	Aucune
Bléomycine (Bléomycine®)	Fièvre, frissons, rash cutané	Pneumopathie interstitielle puis fibrose pulmonaire
Irinotécan (Campto®)	Syndrome cholinergique vomissements, diarrhée (entre J5 et J10), pancytopénie	Aucune

(suite)

Tableau 86-VIII **Principales toxicités des chimiothérapies.** (*suite*)**.**

Médicament	Principales toxicités aiguës	Toxicité cumulative limitante
5-Fluorouracil (Fluorouracil®) et capécitabine (Xeloda®)	Toxicité cutanéomuqueuse (syndrome mains-pieds) pancytopénie	Aucune
Antirécepteur de l'EGF – anticorps monoclonaux (C225 [Erbitux®]) – gefitinib (Iressa®)	Allergie, acné	Aucune
Antirécepteur Her2 (herceptine [Herceptin]®)	Allergie, insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE CYTOPÉNIE TOXIQUE

ÉVALUER LE RETENTISSEMENT CLINIQUE

Les signes de gravité s'apprécient sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la fréquence respiratoire, la diurèse, des marbrures et la prise de température.

On retient le diagnostic de neutropénie fébrile si, en présence d'une neutropénie, la température est à une reprise de 38,5 °C ou de 38 °C à deux reprises à 4 heures d'intervalle.

RECHERCHER CLINIQUEMENT UNE FOCALISATION INFECTIEUSE

- Cutanée, en regard du site implantable en particulier.
- Muqueuse (bouche, vulve, anus).
- Digestive (diarrhée).
- Bronchopulmonaire (toux, expectoration, dyspnée, foyer de crépitants, radiographie de thorax).

APPRÉCIER LA PROFONDEUR DE LA NEUTROPÉNIE : HÉMOGRAMME EN URGENCE

La neutropénie se juge sur la valeur absolue (nombre de polynucléaires neutrophiles et non sur le pourcentage de neutrophiles).

APPRÉCIER LA CINÉTIQUE PRÉVISIBLE DE LA NEUTROPÉNIE

De la fréquence de la chimiothérapie dépend le nadir des neutrophiles :

— environ de 8 jours pour une fréquence toutes les deux semaines ;

— entre 10 et 15 jours pour une fréquence toutes les 3 semaines.

La situation est plus rassurante en phase de ré-ascension qu'en phase descendante.

LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE EST UNE URGENCE

Elle impose :

— une hospitalisation en chambre seule ;

— des hémocultures sur site implantable et en périphérie, une radiographie du thorax de face, une bandelette urinaire ;

— une antibiothérapie parentérale en urgence, empirique, dès que les prélèvements sont réalisés, sans en attendre les résultats.

Le choix de l'antibiothérapie dépend de l'épidémiologie (origine habituelle : entérobactéries ou cocci à Gram positif depuis l'utilisation des sites implantables), des antécédents infectieux documentés du patient et des points d'appel clinique (mucite, diarrhée, pneumopathie, etc.).

Le spectre d'action doit être large et l'effet rapide.

En pratique :

— en *présence de signes de gravité* : uréidopénicilline + aminoside ;

— en l'*absence de signe de gravité* : uréidopénicilline seule ou une céphalosporine de 3e génération seule (sous réserve qu'elle couvre les cocci à Gram positif) sont des alternatives acceptables à la bithérapie.

Exceptionnellement, un maintien à domicile avec traitement oral peut être envisagé si la neutropénie semble de bon pronostic.

Dans ce cas, toutes les conditions suivantes doivent être remplies :

— un domicile à moins de 30 minutes de l'hôpital ;

— une bonne compréhension de la situation et un entourage présent ;

— l'absence de co-morbidité sévère, en particulier BPCO, diabète ou cirrhose hépatique ;

— un examen physique et une radiographie thoracique normaux ;

— l'absence de signe fonctionnel, en particulier mucite ou diarrhée ;
— ni tachycardie, ni tachypnée ;
— le patient ne doit pas être sous corticothérapie au long cours, non splénectomisé ou présentant une immunodéficience sévère chronique ;
— la neutropénie ne doit pas avoir une durée prévisible supérieure à 7 jours ;
— le cancer est une tumeur solide ;
— l'état général est bon.

Les neutropénies fébriles chez les femmes atteintes de cancer du sein sont souvent compatibles avec ce traitement ambulatoire, qui doit être systématiquement réévalué cliniquement toutes les 24 heures jusqu'au retour à l'apyrexie.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. ALEXANDRE J, BATTEUX F, NICCO C et al. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both in vitro and in vivo. Int J Cancer, 2006, *119* : 41-48.
2. ALEXANDRE J, GROSS-GOUPIL M, NGUYEN ML et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status of cancer patients to assess the risk of severe hematologic toxicity of antineoplastic regimens. Ann Oncol, 2003, *14* : 36-41.
3. ALEXANDRE J, NICCO C, CHÉREAU C et al. Improvement of the therapeutic index of anticancer drugs by the SOD-mimic mangafodipir. J Natl Cancer Inst, 2006, *98* : 236-244.
4. ALEXANDRE J, REY E, GIRRE V et al. Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia : a prospective study. Ann Oncol, 2007, *18* : 168-172.
5. MIR O, CORIAT R, BLANCHET B et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS ONE, 2012, *7* : e37563.

NEUROLOGIE

Chapitre 87

Syndrome de Susac

Thomas Papo

Depuis 1973, environ 250 cas d'une maladie céphalique particulière comportant des occlusions artériolaires précapillaires rétiniennes, cochléaires et encéphaliques ont été rapportés, surtout chez des jeunes femmes. Cette entité, individualisée en 1979 par John O. Susac, est une vasculopathie de mécanisme inconnu, souvent confondue avec une sclérose en plaques, un lupus ou une vascularite systémique [6, 11]. Différentes appellations ont été proposées au cours du temps (*retino-cochleocerebral vasculopathy*, RED-M [*retinopathy-encephalopathy-deafness-microangiopathy*], SICRET [*small infarctions of cochlear retinal and encephalic tissues*]), mais aucun acronyme n'a persisté et la dénomination internationale est restée *Susac syndrome* [9].

L'âge moyen de survenue est de 30 ans avec une prépondérance féminine de l'ordre de 80 p. 100 [1].

MANIFESTATIONS CLINIQUES

ATTEINTE ENCÉPHALIQUE

Une céphalée est signalée dans un peu moins de la moitié des cas, souvent violente, sous la forme d'une migraine inaugurale avec aura ophtalmique à type de scotome scintillant [5, 8]. Des troubles psychiatriques (accès maniaque, dépression, bouffée délirante…) sont fréquents et peuvent faire errer le diagnostic [14]. L'examen physique retrouve inconstamment un syndrome cérébelleux, pyramidal, une atteinte des paires crâniennes et une hémiparésie. Une comitialité est parfois rencontrée. Les signes d'encéphalopathie diffuse sont beaucoup plus fréquents que les déficits focaux [3].

L'examen du liquide céphalorachidien (LCR) objective fréquemment une hyperprotéinorachie et un contigent cellulaire pléiomorphe en règle peu abondant [1, 7]. Le LCR peut être normal.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique est une pierre angulaire du diagnostic [12]. Elle objective des hypersignaux multiples bien limités de petite taille, (1 à 7 mm) en séquence T2 et T2 FLAIR dans la substance blanche, associés, dans 70 p. 100 des cas, à une atteinte des noyaux gris. L'absence de lésions de la substance grise est donc possible et explique la confusion fréquente avec une sclérose en plaques. L'atteinte sous-tentorielle est relativement peu fréquente. L'atteinte de la partie centrale du corps calleux est fréquente (environ 80 p. 100 des cas), réalisant éventuellement un aspect en « boule de neige », en « stalactite » ou en « rayons de roue ». En séquence T1, on observe un rehaussement des lésions par le gadolinium au moment des poussées aiguës, qui peut prendre une disposition leptoméningée diffuse. Dans les atteintes précoces, les lésions sont apparentes sur les séquences de diffusion [6]. Les images observées sont réversibles.

La tomodensitométrie cérébrale et l'artériographie sélective sont en règle normales.

ATTEINTE COCHLÉOVESTIBULAIRE

La symptomatologie est souvent aiguë, bilatérale et asymétrique. Une hypoacousie brutale avec grand vertige rotatoire, ataxie et nystagmus peut ainsi réaliser un mode d'entrée dans la maladie [13].

L'audiogramme retrouve une hypoacousie de perception caractéristique car elle prédomine sur les fréquences basses. Une hyporéflexivité vestibulaire est banale, constatée après stimulation calorique.

RÉTINOPATHIE

Elle est clairement liée à des occlusions bilatérales et multiples des branches de l'artère centrale de la rétine. La vision est gênée lorsqu'il y a une atteinte du pôle postérieur. Les occlusions peuvent être parfaitement asymptomatiques lorsque la rétine périphérique est touchée ou ne pas motiver de plainte en cas de confusion mentale. Au fond d'œil, on note parfois un œdème rétinien ischémique, des plaques artérielles de Gass (de couleur jaunâtre, non brillante, sans préférence pour les fourches artériolaires, au contraire des emboles) et rarement une macula rouge cerise [4]. La présence de nodules cotonneux est possible.

L'angiographie confirme le rétrécissement ou l'occlusion et objective surtout une fuite capillaire sur la phase tardive, compatible avec un aspect de « vascularite ». Il n'y a pas d'atteinte veineuse. En règle,

Tableau 87-I **Diagnostic différentiel du syndrome de Susac** [9].

Sclérose en plaques
Encéphalomyélite aiguë disséminée
Infections
Vasculopathies (y compris syndrome des antiphospholipides, vascularites primitives, maladie de Behçet) inflammatoires ou non
Maladies auto-immunes
Lymphome
Migraine
Cytopathie mitochondriale type MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*)
CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)

il n'y a pas d'inflammation du vitré (hyalite), de rétinopathie proliférative, de néovascularisation, d'engainement périvasculaire diffus, d'hémorragie, de décollement rétinien ou d'hémi-anopsie. Une atrophie optique est exceptionnelle.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans notre expérience, les principales entités discutées sont la sclérose en plaques, l'encéphalomyélite aiguë disséminée, les vascularites systémiques et la maladie de Behçet (Tableau 87-I).

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La triade est rarement présente d'emblée. Dans un premier temps, le clinicien ne peut donc pas formellement écarter le diagnostic sous l'argument qu'une seule des trois sphères (œil, cerveau, oreille) est touchée.

La surveillance proposée comprend systématiquement une IRM cérébrale, un fond d'œil, voire une angiographie rétinienne, un champ visuel et un audiogramme. La ponction lombaire n'est pas systématique au cours du suivi [1].

L'évolution est marquée par des poussées récurrentes. La durée totale de cette phase « chaude » ou active est de l'ordre de 2 ans. Ultérieurement l'évolution est dissociée : une rémission est obtenue dans la sphère céphalique et ORL. À ce niveau, les séquelles sont souvent modérées, permettant le retour à une vie normale dans la majorité des cas. En revanche, la pathologie rétinienne a une durée apparemment indéfinie, de façon peu ou pas symptomatique, et se traduit par des anomalies rétiniennes angiographiques représentées par une fuite capillaire sur des temps tardifs de la fluorescéine, susceptibles de régresser sans aucun traitement et de récidiver de façon complètement imprévisible et souvent infraclinique [1].

HISTOLOGIE

Une biopsie cérébrale a été réalisée chez une dizaine de patients sans aucun cas autopsique [2]. L'étude en microscopie optique retrouve des foyers de nécrose mesurant jusqu'à 500 µm, à la fois dans le cortex cérébral et dans la substance blanche, avec une perte neuronale axonale et myélinique. Les petits vaisseaux ayant les caractéristiques d'artériole précapillaire peuvent être retrouvés de façon centrale au niveau des infarctus. L'adventice et la média des artérioles corticales sont épaissies. Les cellules endothéliales sont gonflées. Un infiltrat mononucléé périvasculaire peut être observé, sans nécrose pariétale. On ne retrouve pas de thrombus fibrinocruorique mais un matériel hyalin occlusif non spécifique et inconstant.

PATHOGÉNIE

Celle-ci est mystérieuse.

Une pathologie inflammatoire est suggérée par le terrain puisqu'il s'agit de femmes jeunes, par l'évolution par poussées et par la méningite minime retrouvée dans la moitié des cas ; mais histologiquement, il n'y a ni vascularite, ni nécrose fibrinoïde dans la paroi des vaisseaux. La vitesse de sédimentation et le taux de protéine C réactive sont d'ailleurs le plus souvent normaux.

L'autre hypothèse simple pourrait s'appuyer sur un phénomène de thrombose. Il n'y a pas de déficit en protéines de la coagulation ou de syndrome des antiphospholipides rapportés de façon régulière dans le syndrome de Susac [1].

Une hypothèse spastique est peu probable : celle-ci ne rendrait pas compte des anomalies inflammatoires dans le LCR, ni des constatations histologiques.

Enfin, le caractère sélectif de la distribution tissulaire de la maladie reste franchement énigmatique. Un point commun embryologique à ces trois structures histologiques (cerveau, rétine, cochlée) pourrait concerner l'endothélium qui est analogue à celui de la barrière hémato-encéphalique, cible d'une atteinte auto-immune qui reste spéculative.

Un mécanisme de fuite capillaire cérébrale, à l'instar des vaisseaux rétiniens visiblement poreux sur l'angiographie, pourrait expliquer la prise diffuse de gadolinium parfois observée au début de la phase « chaude » et le caractère réversible de certaines lésions en IRM.

TRAITEMENT

Bien qu'il n'y ait pas de démonstration histologique ou biologique formelle, le traitement est surtout immunodulateur (corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapie anti-CD20 ou anti-TNF, échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse) ou antithrombotique (anticoagulation orale, héparine, aspirine), voire antispastique (inhibiteurs des canaux calciques), sans oublier la possibilité d'hyperoxie en caisson hyperbare.

Clairement, il n'y a pas d'efficacité absolument démontrée des différentes thérapeutiques lorsque l'on considère les fluctuations spontanées et la guérison, possibles en dehors de tout traitement.

En Europe, le traitement est gradué et associe en première ligne une corticothérapie à fortes doses et un anti-agrégant. En cas d'inefficacité, une anticoagulation peut être ajoutée. En troisième ligne, le cyclophosphamide par voie intraveineuse est introduit, puis en cas d'échec, les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, le rituximab [1].

Dans notre expérience, au cours de la « phase froide », la survenue tardive et isolée d'anomalies non occlusives (porosité pariétale) des artérioles rétiniennes justifient une surveillance rapprochée et un bilan ORL et cérébral systématique, sans nécessiter le plus souvent d'inflation thérapeutique car ces phénomènes sont presque toujours de rétrocession spontanée et sans impact fonctionnel durable [1, 10].

EN PRATIQUE

Dans la mesure où certaines localisations peuvent être asymptomatiques, il est nécessaire, dans tous les cas de manifestations apparemment

isolées dans un seul type d'organe, de proposer, en particulier s'il s'agit d'une femme jeune :

— un audiogramme qui révèle une hypoacousie bilatérale de perception prédominant sur les fréquences basses ou moyennes ;

— un fond d'œil et une angiographie rétinienne qui révèlent des occlusions bilatérales souvent distales des branches de l'artère centrale de la rétine ;

— une IRM cérébrale qui révèle des lésions multiples de la substance blanche, voire des noyaux gris, avec une atteinte quasi constante du corps calleux.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF et al. Long-term outcome in Susac syndrome. Medicine (Baltimore), 2007, *86* : 93-102.
2. Bienfang DC, McKenna MJ, Papaliodis GN et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2011. A 36-year-old man with headache, memory loss, and confusion. N Engl J Med, 2011, *365* : 549-559.
3. Chiswell B, O'Halloran K, Wall J. The role of other metals in iron transport. Met Ions Biol Syst, 1998, *35* : 667-690.
4. Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac syndrome. J Neurol Sci. 2010, *299* : 97-100.
5. Gass JD, Tiedeman J, Thomas MA. Idiopathic recurrent branch retinal arterial occlusion. Ophthalmology, 1986, *93* : 1148-1157.
6. Kleffner I, Duning T, Lohmann H et al. A brief review of Susac syndrome. J Neurol Sci, 2012, *322* : 35-40.
7. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R et al. Susac syndrome : clinical characteristics and treatment in 29 new cases. Eur J Neurol, 2012, *19* : 800-811.
8. Notis CM, Kitei RA, Cafferty MS, Odel JG, Mitchell JP. Microangiopathy of brain, retina, and inner ear. J Neuro-Ophthalmol, 1995, *15* : 1-8.
9. Papo T, Biousse V, Lehoang P et al. Susac syndrome. Medicine (Baltimore), 1998, *77* : 3-11.
10. Papo T, Klein I, Sacre K et al. Susac syndrome. Rev Méd Interne, 2012, *33* : 94-98.
11. Rennebohm R, Daroff RB. In memoriam. John O. Susac, MD (1940-2012). Neurology, 2012, *79* : 211-212.
12. Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's syndrome : update. J Neurol Sci, 2010, *299* : 86-91.
13. Roeser MM, Driscoll CL, Shallop JK et al. Susac syndrome : a report of cochlear implantation and review of otologic manifestations in twenty-three patients. Otol Neurotol, 2009, *30* : 34-40.
14. Susac JO. Susac's syndrome : the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. Neurology, 1994, *44* : 591-593.

Chapitre 88

Syndromes parkinsoniens

Hassan Hosseini

Les principaux signes de la maladie de Parkinson ont été décrits pour la première fois en 1817 par James Parkinson. Il s'agit d'une maladie dégénérative qui touche préférentiellement la substance noire (locus niger). Schématiquement, le déficit dopaminergique de la voie nigrostriée renforce l'inhibition exercée par le noyau sous-thalamique sur le thalamus et le cortex moteur via le pallidum, entraînant une réduction de la motricité.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Une micrographie, un tremblement de repos, une modification de la marche et, parfois, des symptômes atypiques (douleur d'un membre ou dépression) constituent l'entrée dans la maladie.

Les trois signes définissant le syndrome parkinsonien sont le *tremblement de repos*, la *rigidité plastique* et l'*akinésie*. Leur association permet d'évoquer le diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique (MPI).

Un syndrome akinétorigide est évocateur d'une MPI lorsqu'il est associé à un tremblement. En revanche, un tremblement de repos prépondérant suffit à évoquer le diagnostic. La valeur diagnostique de ces signes se voit étayée par un début asymétrique des troubles, l'absence d'atypie clinique ou d'éléments orientant vers une autre cause (en particulier la prise de neuroleptiques) et la sensibilité à la dopa (Tableau 88-I). D'autres signes sont classiquement décrits comme la posture voûtée, la décomposition du demi-tour et la perte du ballant des bras à la marche qui se fait à petits pas.

Tableau 88-I **Éléments du diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique.**

Présence de 2 des 3 signes suivants : – tremblement de repos, – rigidité plastique – akinésie Asymétrie des signes Sensibilité à la L-dopa Absence de signes supplémentaires ou de causes

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic est avant tout clinique ; cependant, un âge de début précoce ou la présence d'atypies cliniques incitent à la réalisation d'une IRM. Un bilan cuprique est impératif dans les formes à début précoce (pour éliminer une maladie de Wilson). Selon le contexte, on peut demander un bilan urodynamique, un enregistrement des mouvements oculaires et une psychométrie. La scintigraphie utilisant un ligand des transporteurs de la dopamine permet d'apprécier la dénervation dopaminergique striatale. Ses indications sont limitées.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

SYNDROMES PARKINSONIENS DÉGÉNÉRATIFS

• Les *atrophies multisystématisées* (MSA) associent un syndrome parkinsonien insensible à la L-dopa, un syndrome cérébelleux et dysautonomique. L'âge de début est plus précoce (50 versus 60 ans) et l'évolution plus rapide. On en distingue deux formes :

— la MSA-P où le syndrome parkinsonien, sévère et peu sensible à la L-dopa, prédomine ;

— la MSA-C où prédomine le syndrome cérébelleux.

Dans tous les cas existe une dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles génitosphinctériens). L'IRM peut montrer une atrophie pontocérébelleuse et des modifications de signal protubérantiel (signe de la croix) et des hypersignaux des régions lenticulaires.

• La *paralysie supranucléaire progressive* (PSP) est une autre pathologie dégénérative où la rigidité parkinsonienne est essen-

tiellement axiale, entraînant une instabilité posturale et des chutes dès le début de la maladie. La paralysie de la verticalité du regard est caractéristique, comme l'altération cognitive qui prédomine sur les fonctions exécutives. D'autre part, il existe fréquemment un syndrome pseudo-bulbaire avec dysarthrie et dysphagie et un syndrome pyramidal. L'enregistrement des mouvements oculaires, une psychométrie et une IRM sont des aides au diagnostic. Certaines formes ont une présentation plus proche de celle d'une maladie de Parkinson.

• La *dégénérescence cortico-basale* (DCB) a une présentation typiquement asymétrique unilatérale qui persiste au cours de l'évolution. Le membre supérieur est atteint préférentiellement. Le syndrome parkinsonien s'associe à des troubles sensitifs de nature corticale, une apraxie idéomotrice et à un syndrome frontal. L'IRM retrouve parfois une atrophie pariétale et frontale unilatérale. Cette présentation typique n'est toutefois pas constante, ni spécifique, rendant le diagnostic de DCB extrêmement difficile cliniquement.

• La *démence à corps de Lewy* présente une physiopathologie identique à la MPI. Le syndrome parkinsonien initial s'associe à une altération cognitive fluctuante et à des hallucinations visuelles dès la première année d'évolution.

SYNDROMES PARKINSONIENS SECONDAIRES

La *prise de neuroleptiques* doit systématiquement être recherchée, car c'est la première cause en fréquence de syndrome parkinsonien (y compris les neuroleptiques « cachés » : somnifères, antiémétiques…).

La *maladie de Wilson* est à rechercher devant un syndrome parkinsonien du sujet jeune. Elle survient classiquement entre 15 et 30 ans. Le tremblement d'action est invalidant, tout comme les dystonies en flexion. Un ralentissement psychomoteur est noté précocement et des formes psychiatriques existent. Ce trouble du métabolisme du cuivre est responsable d'une atteinte systémique et notamment hépatique. L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer suffit au diagnostic, tout comme l'augmentation de la cuprurie (au-dessus de 30 mg) et la diminution de la céruléoplasmine (< 15 mg ; elle est cependant normale dans 5 p. 100 des cas).

Une *origine tumorale* est rarement incriminée. Elle doit être suspectée lorsque la symptomatologie reste unilatérale.

Le *parkinson vasculaire* est discuté après la survenue de lacunes ou dans la leucoaraïose.

Le CO, le manganèse, le MPTP et certains fruits exotiques représentent les principales *causes toxiques* de syndromes parkinsoniens.

TRAITEMENT

C'est l'apparition d'un handicap qui fait envisager un traitement.

Durant les premières années de la maladie, les agonistes dopaminergiques sont préférés à la L-dopa qui reste le traitement de référence. Agonistes et L-dopa sont fréquemment associés. On retarde ainsi la survenue des dyskinésies et des fluctuations. On utilise cependant d'emblée la L-dopa chez les sujets âgés (meilleur rapport bénéfices/risques).

Au stade précoce, l'effet de la L-dopa est constant dans la journée. À un stade plus évolué se développent des fluctuations (résurgence des signes parkinsoniens) et des dyskinésies (mouvements involontaires le plus souvent de type choréique ou/et dystonique). Fluctuations et dyskinésies sont favorisées par le traitement dopaminergique discontinu. Pour rétablir une stimulation dopaminergique plus continue, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables :

— fractionnement des doses ;
— association à un inhibiteur de la COMT ;
— association à un IMAO-B ;
— utilisation des formes LP d'agonistes dopaminergiques.

Si l'optimisation du traitement médical ne suffit pas, on peut discuter une stimulation cérébrale profonde (sous-thalamique) ou, dans quelques cas, la perfusion sous-cutanée continue d'apomorphine

Les dyskinésies sont de deux types :

— de milieu de dose, elles traduisent un surdosage transitoire en L-dopa. Le traitement consiste à réduire les doses unitaires de L-dopa et à rendre le traitement plus continu (*voir* plus haut) ;

— de début et de fin de dose, brèves et violentes, elles sont plus rares et surviennent autour des valeurs seuils de l'efficacité de la L-dopa. Leur prise en charge est délicate.

Une hypotension orthostatique n'est pas rare. La prescription de bas de contention, l'arrêt d'hypotenseurs, l'introduction de midodrine (Gutron®) et, si nécessaire, de fludrocortisone sont autant d'options thérapeutiques.

À un stade évolué, une démence peut apparaître. Un anticholinestérasique (rivastigmine) a l'AMM dans cette indication. Le traitement antiparkinsonien doit tendre vers la monothérapie par la L-dopa. Des hallucinations sont alors possibles, pouvant nécessiter l'adjonction de clozapine (Leponex®) lorsqu'elles sont mal tolérées. D'autres symptômes psychiques sont fréquents (dépression, anxiété) et justifient un traitement spécifique.

ENDOCRINOLOGIE ET MÉTABOLISME

Chapitre 89

Comas métaboliques

Guillaume Geri et Alain Cariou

Les causes de coma sont extrêmement diverses et parfois intriquées. Parmi celles-ci, les causes métaboliques regroupent toutes les atteintes fonctionnelles à l'origine d'une altération des voies métaboliques cellulaires des neurones constitutifs de la substance réticulée activatrice ascendante. Le fonctionnement cérébral est étroitement dépendant d'une homéostasie parfaite. Le plus souvent, le coma métabolique est donc la conséquence cellulaire neuronale d'un dysfonctionnement extraneurologique. Une cause métabolique doit rapidement être évoquée devant un coma d'apparition rapidement progressive (sauf pour l'hypoglycémie) dans un contexte évocateur. De plus, même si la cause du coma est identifiée, un facteur métabolique surajouté doit être envisagé.

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AIGUËS DU DIABÈTE SUCRÉ

COMA HYPOGLYCÉMIQUE

L'hypoglycémie profonde et prolongée est responsable de lésions cérébrales définitives et peut engager le pronostic vital. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être évoquée devant tout coma. Il s'agit de la plus fréquente des complications observées chez le patient diabétique insulino-dépendant, chez lequel elle est souvent iatrogène (défaut de surveillance, erreur diététique, surdosage en insuline). Les sulfamides hypoglycémiants sont parfois en cause (insuffisance rénale ou hépatique, co-prescription). Chez le patient non

diabétique, l'hypoglycémie est rare : elle peut être déclenchée par le jeûne, une intoxication alcoolique ou la prise de certains médicaments hypoglycémiants (dextropropoxyphène, bêtabloquants, quinine). Plus rarement, il peut s'agir d'un hyperinsulinisme primitif (insulinome) ou d'une insuffisance hépatique sévère.

Cliniquement, le trouble de conscience est précédé par une asthénie, des troubles mnésiques et des troubles visuels avant que n'apparaisse le coma. Le plus souvent, il s'agit d'un coma agité, hypertonique, s'associant à des signes d'irritation pyramidale et, parfois, à des manifestations comitiales (généralisées ou focalisées). La réaction catécholaminergique qui l'accompagne comporte une tachycardie, des sueurs, une hypertension artérielle et une mydriase. Mais la présentation est parfois plus atypique : coma calme, aréflexique et sans sueurs, signes neurologiques focaux, ni troubles neuropsychiques. Non reconnue et prolongée, l'hypoglycémie expose à la création d'une encéphalopathie chronique post-hypoglycémique séquellaire, assez superposable à l'encéphalopathie post-anoxique.

Le dosage de la glycémie (< 5 mmol/l [5 g/l]) constitue l'élément diagnostique unique. Le plus souvent, la glycémie capillaire mesurée par bandelette réactive suffit pour poser le diagnostic, le dosage plasmatique reste le dosage de référence car la bandelette peut être mise en défaut (bandelette périmée ou altérée).

Le traitement est immédiat et doit être effectué même en l'absence de dosage réalisable, il ne faut pas attendre les résultats de la glycémie plasmatique pour injecter par voie intraveineuse 30 à 60 ml de soluté glucosé à 30 p. 100 (correspondant à 20 grammes de glucose). Le réveil est généralement immédiat et permet la poursuite du « resucrage » par voie orale. Si l'accès vasculaire est impossible (agitation par exemple), l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de 0,5 à 1 mg de glucagon constitue une alternative. Le délai d'action est cependant plus long (10 à 15 minutes), les effets secondaires sont plus fréquents (nausées) et l'efficacité est moins constante. Cette injection de glucagon doit être suivie d'une administration de sucre dès que possible. Dans certains cas (surdosage en sulfamides ou en insuline), il faut prolonger l'apport glucidique à l'aide d'une perfusion continue de soluté glucosé à 10 ou 30 p. 100, sous surveillance régulière de la glycémie capillaire et de la kaliémie (risque d'hypokaliémie) en milieu de soins intensifs.

ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE

Le plus souvent déclenchée par une carence insulinique chez un sujet diabétique connu (erreur de traitement, écart de régime, infection intercurrente…), il s'agit parfois du mode de découverte de la maladie (10 p. 100 des cas). Il faut toujours rechercher un facteur déclenchant

(infection, infarctus du myocarde, grossesse, prise médicamenteuse, pancréatite, stress traumatique ou chirurgical). Le diagnostic est facilement évoqué devant un tableau clinique typique associant une déshydratation extracellulaire ou globale, des signes digestifs (odeur acétonique de l'haleine, vomissements, douleurs abdominales), une tachypnée, des troubles urinaires (diurèse osmotique importante, puis oligo-anurie), des anomalies circulatoires (hypotension artérielle, tachycardie), une hypothermie et des troubles neurologiques (qui vont du simple trouble de la vigilance jusqu'au coma). Le tableau peut être trompeur avec parfois un tableau d'abdomen chirurgical aigu ne devant pas faire méconnaître le diagnostic.

Biologiquement, il existe une hyperglycémie majeure (> 22 mmol/l) responsable d'une hyperosmolarité plasmatique, une acidose métabolique (pH < 7,20 avec réserve alcaline < 15 mmol/l) à trou anionique élevé non expliqué par le taux de lactates. La bandelette urinaire retrouve une cétonurie et une glycosurie massive. L'électrocardiogramme est systématique (ischémie myocardique, dyskaliémie) de même que les examens à la recherche d'une infection (radiographie pulmonaire, hémocultures, ECBU).

Les trois principes du traitement sont la réhydratation intraveineuse, l'apport d'insuline et de potassium. Le schéma suivant peut être utilisé pour les 24 premières heures, en l'adaptant à chacune des situations rencontrées :

• *Réhydratation* : sérum salé isotonique (0,9 p. 100) 1 000 ml en 1 heure, puis 1 000 ml en 2 heures, puis 1 000 ml en 3 heures. Poursuivre ensuite cette réhydratation à raison d'environ 3 000 ml sur les 18 heures suivantes. Remplacer le sérum salé par du sérum glucosé à 5 p. 100 ou à 10 p. 100 (additionné avec du NaCl 4 à 6 g/l) dès que la glycémie capillaire atteint 11 mmol/l (sans stopper l'insulinothérapie). Dans tous les cas, l'apport hydrique des 24 premières heures doit être d'au moins 6 000 ml.

• *Insulinothérapie* : administration initiale par voie intraveineuse continue à la posologie de 0,1 UI/kg/h, en conservant cette posologie tant que persiste la cétonurie. Il est souvent nécessaire de remplacer secondairement les apports de sérum physiologique par du sérum glucosé afin de maintenir l'insulinothérapie. Relais par voie sous-cutanée lorsque la cétonurie est contrôlée (insuline ordinaire toutes les 4 à 6 heures : première injection 1 heure avant l'arrêt de la perfusion continue).

— *Apport potassique* : il est habituellement débuté avec le deuxième litre de sérum (et dès le premier litre en cas d'hypokaliémie ou de pertes digestives abondantes) ; il faut prévoir d'apporter environ 1,5 g de KCl/h tant que la kaliémie est inférieure à 3 mmol/l, 1,2 g de KCl/h tant que la kaliémie est inférieure à 4 mmol/l, puis 0,75 g/h tant que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l.

Ce traitement est débuté sans aucun délai (ne pas attendre les résultats biologiques). Sa surveillance est clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle, conscience, fréquence respiratoire, diurèse) et biologique (glycémie capillaire toutes les heures ; cétonurie et glycosurie sur bandelette à chaque miction ; glycémie, kaliémie, réserve alcaline toutes les 3 à 6 heures). En dehors des services spécialisés, il est le plus souvent nécessaire de recourir à une prise en charge en unité de soins intensifs à la phase initiale. La prévention des récidives est capitale, elle repose sur un renforcement de l'éducation thérapeutique des patients diabétiques. La mortalité est faible (environ 2 p. 100) mais reste trop élevée au regard de la population concernée.

COMA HYPEROSMOLAIRE

Complication métabolique aiguë du diabète, le coma hyperosmolaire correspond à une déshydratation majeure survenant sur un terrain particulier (diabétique méconnu ou insuffisamment traité, sujet âgé ou débilité). Il faut rechercher et traiter un facteur déclenchant (erreur de traitement, écart de régime, infection, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral…) car le traitement de la cause est essentiel.

Dans ce contexte évocateur, le diagnostic est suspecté devant une altération sévère de l'état général, une fièvre d'intensité variable, des signes de déshydratation globale majeure et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma profond. Il existe parfois des signes de localisation ou des crises comitiales ainsi que des signes digestifs qui peuvent retarder le diagnostic en faisant suspecter une affection chirurgicale. La polyurie initiale (diurèse osmotique) est ensuite remplacée par une oligo-anurie.

Biologiquement, il existe une hyperglycémie importante (souvent supérieure à 50 mmol/l) et une hyperosmolarité plasmatique, facilement calculée à l'aide de la formule suivante : Osmp = (Na × 2) + K + urée + glycémie supérieure à 340 mOsm/l, parfois jusqu'à 380 mOsm/l (pour une normale comprise entre 290 et 310 mOsm/l). Il peut exister une acidose métabolique, dont la profondeur est fonction de la défaillance circulatoire, mais il n'y a pas de cétose. La natrémie corrigée (Na + 1,6 × glycémie en g/l) est le plus souvent normale (fausse hyponatrémie). Il est habituel de constater l'existence d'une insuffisance rénale, initialement fonctionnelle, puis parfois organique (nécrose tubulaire aiguë liée à l'état de choc).

Comme pour l'acidocétose, les principes du traitement sont triples : réhydratation intraveineuse, insulinothérapie et apport potassique.

• *Réhydratation* : selon un schéma identique à celui de l'acidocétose.

• *Insulinothérapie* : administration initiale par voie intraveineuse continue à la posologie de 0,1 à 0,15 UI/kg/h (débuter par un bolus

de 5 UI si hyperglycémie massive) jusqu'à l'obtention d'une glycémie inférieure à 13 mmol/l. À ce stade, remplacer le sérum salé par du sérum glucosé à 5 ou 2,5 p. 100 et diminuer la posologie d'insuline entre 3 et 5 UI/h. Relais par voie sous-cutanée (insuline ordinaire toutes les 4 à 6 heures : première injection 1 heure avant l'arrêt de la perfusion continue) entre la 24e et la 48e heure.

• *Apport potassique* : il faut tenir compte de la coexistence d'une insuffisance rénale et cet apport est inutile tant que la kaliémie est supérieure 5 mmol/l. Il est habituellement débuté avec le deuxième ou le troisième litre de sérum (et dès le premier litre en cas d'hypokaliémie ou de pertes digestives abondantes). Pendant les 24 premières heures, il faut prévoir d'apporter environ 1,2 g de KCl/h tant que la kaliémie est inférieure à 4 mmol/l, puis 0,75 g/h tant que la kaliémie est inférieure à 5 mmol/l.

Ce traitement doit être associé à une anticoagulation préventive. Sa surveillance est clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle, conscience, fréquence respiratoire, diurèse) et biologique (glycémie capillaire toutes les heures ; cétonurie et glycosurie sur bandelette à chaque miction ; glycémie, kaliémie, réserve alcaline toutes les 3 à 6 heures). Dans la majorité des cas, il est nécessaire de recourir à une prise en charge en unité de soins intensifs à la phase initiale. L'évolution est malheureusement grevée d'un taux de mortalité compris entre 20 et 50 p. 100, expliqué par les complications neurologiques (œdème cérébral lors de la réhydratation par diminution trop rapide de l'osmolarité, hémorragies intracrâniennes), par les complications dues à l'hyperviscosité vasculaire (ischémie cérébrale, digestive, myocardique) et par les complications infectieuses de toute nature.

ACIDOSE LACTIQUE AUX BIGUANIDES

Il s'agit d'une complication rare, mais grave (mortalité d'environ 50 p. 100), observable uniquement chez un diabétique non insulinodépendant traité par biguanides (actuellement en France, une seule molécule, la metformine, mais la phenformine reste commercialisée à l'étranger). L'acidose lactique aux biguanides est le plus souvent déclenchée par une insuffisance rénale (injection d'iode, autre néphrotoxique…), responsable d'une majoration de l'activité inhibitrice du biguanide sur le métabolisme du lactate. Les autres facteurs déclenchants sont variés : surdosage en metformine, infection sévère, insuffisance cardiaque, hépatique ou respiratoire, intoxication alcoolique…

La symptomatologie est peu spécifique : asthénie intense, altération de l'état général, douleurs musculaires, signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), polypnée et troubles neurologiques (obnubilation, agitation, coma). En l'absence de traitement,

l'évolution se fait vers l'apparition d'un état de choc et d'une défaillance multiviscérale.

Les examens biologiques révèlent une acidose métabolique à trou anionique élevé expliqué par le taux de lactate, lui-même supérieur à 5 mmol/l (et souvent supérieur à 10 mmol/l). La confirmation du diagnostic est obtenue par dosage du taux circulant de metformine (supérieur à 5 mg/l).

L'évolution est fréquemment émaillée de complications multiples (pancréatite, ischémie mésentérique, choc septique…). Outre l'arrêt des biguanides, le traitement est symptomatique et vise à corriger les défaillances viscérales. La fréquente nécessité de recourir à l'épuration extrarénale, à la ventilation mécanique et aux catécholamines explique que ce traitement est systématiquement réalisé en milieu de réanimation.

CAUSES ENDOCRINIENNES NON DIABÉTIQUES

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE AIGUË

Les causes sont essentiellement représentées par le syndrome de Sheehan (ou nécrose antéhypophysaire du post-partum), l'hypophysite lymphocytaire auto-immune (qui peut prendre une forme aiguë), certains adénomes hypophysaires révélés ou compliqués par une hémorragie intra-adénomateuse (visible à la tomodensitométrie et nécessitant parfois une prise en charge neurochirurgicale). Les autres causes sont encore plus rares : séquelle de radiothérapie cérébrale, tuberculose, sarcoïdose, histiocytose X, tumorale, idiopathique.

Cliniquement, l'insuffisance antéhypophysaire aiguë est évoquée devant l'association de signes d'insuffisance thyréotrope et corticotrope prédominant, les autres axes hormonaux étant peu parlants à la phase aiguë. On constate donc un coma calme et hypotonique, associé à une hypothermie, à une bradycardie, à une hypotension artérielle voire à un collapsus, et parfois à une insuffisance respiratoire aiguë. Des signes préexistants de panhypopituitarisme sont parfois retrouvés (dépilation, dépigmentation et pâleur, troubles gynéco-obstétricaux et neurologiques). Il existe de très nombreuses formes cliniques, parfois trompeuses (psychiatriques, hypoglycémiques ou dissociées vers un axe hormonal).

Un traitement d'épreuve peut être débuté dans l'attente des résultats biologiques, il associe au traitement symptomatique des défaillances observées un apport en glucocorticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les 4 heures par voie intraveineuse). Le traitement

hormonal thyroïdien est moins urgent et comporte une administration de L-thyroxine à une dose de 50 à 100 μg/j.

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË

Les signes neuropsychiatriques sont fréquents et peuvent constituer un mode de révélation d'une insuffisance surrénale aiguë (ISA). Ils comportent peu de spécificité (trouble de conscience, anomalie du comportement, troubles d'allure psychiatrique, coma sans signe de localisation), de même que le reste du tableau clinique (fièvre, signes digestifs pseudo-chirurgicaux, déshydratation extracellulaire, hypotension artérielle et état de choc). L'insuffisance surrénale aiguë survient sur un terrain particulier : patient sous corticothérapie et insuffisant surrénalien chronique.

Le diagnostic est biologique : hyponatrémie, hyperkaliémie, hypochlorémie, acidose métabolique et hypoglycémie sont associées à des degrés divers. L'ionogramme urinaire montre une natriurèse élevée (supérieure à 20 mmol/l) et une kaliurèse basse, qui sont donc non adaptées dans ce contexte et évoquent une cause surrénalienne. Par ailleurs, il existe fréquemment une hémoconcentration et une insuffisance rénale. Le test au Synacthène immédiat® n'est jamais strictement indispensable et les dosages hormonaux ne retardent pas la mise en route du traitement. Le dosage d'ACTH précisera a posteriori le niveau de l'atteinte de l'axe corticosurrénalien.

Après réalisation d'un prélèvement sanguin destiné à doser la cortisolémie de base, le traitement est débuté sans délai et associe un remplissage vasculaire abondant par soluté salé isotonique à 0,9 p. 100 (1 000 ml en 1 heure, 1 000 ml en 2 heures, puis 1 000 ml en 3 heures), la correction d'une éventuelle hypoglycémie (*voir* plus haut, « Coma hypoglycémique »), l'administration intraveineuse d'hémisuccinate d'hydrocortisone (100 mg toutes les 4 heures), sans oublier la correction de la cause. Ce traitement et la surveillance qui doit l'accompagner nécessitent une prise en charge en réanimation.

COMA MYXŒDÉMATEUX

Affection rare, il constitue le stade évolutif ultime des hypothyroïdies méconnues, non ou insuffisamment traitées (thyroïdite, thyroïdectomie sans traitement substitutif, traitement par l'iode ou par certains médicaments comme l'amiodarone). La mortalité est élevée, comprise entre 30 et 50 p. 100 (décès par complications cardiorespiratoires). Le coma est d'installation soit progressive (le plus souvent), soit brutale, à la faveur d'un facteur déclenchant surajouté à l'atteinte thyroïdienne (infection,

interruption d'une hormonothérapie, stress chirurgical, traumatisme, prise médicamenteuse). Cliniquement, il s'agit d'un coma calme, hypotonique et hyporéflexique, il est précédé par des troubles neurologiques divers : lenteur d'idéation, torpeur, léthargie, ralentissement moteur et troubles psychiques. Ces anomalies neurologiques s'associent à une hypothermie (quasi constante), dont la profondeur est souvent corrélée au pronostic. L'atteinte respiratoire myxœdémateuse est multifactorielle (atteinte centrale, obstruction des voies aériennes, dysfonctionnement neuromusculaire) et se traduit par une bradypnée avec pauses et encombrement. Sur le plan cardiovasculaire, l'examen retrouve une bradycardie, des bruits du cœur assourdis et parfois un frottement péricardique. L'hypotension artérielle est fréquente. L'électrocardiogramme montre le plus souvent une bradycardie sinusale, un microvoltage et des anomalies diffuses de la repolarisation. Il existe parfois des troubles de la conduction. Toutes les manifestations cliniques du myxœdème peuvent être constatées, en particulier sur le plan cutanéomuqueux.

Biologiquement, il existe fréquemment une rhabdomyolyse et une hyponatrémie. Une hypoglycémie est possible et doit être recherchée systématiquement. Enfin, il existe le plus souvent une anémie normochrome normocytaire et non régénérative. Le diagnostic est confirmé a posteriori par le dosage des hormones thyroïdiennes : effondrement des taux plasmatiques des fractions libres de T_3 et T_4, avec forte élévation de la TSH en cas d'hypothyroïdie périphérique. L'origine haute, hypophysaire, est évoquée devant la coexistence d'un coma myxœdémateux et d'une insuffisance surrénale.

Le traitement est débuté sans attendre les résultats des dosages hormonaux et nécessite un transfert en réanimation. Il comporte un volet symptomatique (traitement de la défaillance respiratoire, réchauffement externe passif, remplissage vasculaire prudent en cas d'hypotension artérielle, traitement du facteur déclenchant) et un traitement hormonal spécifique. Les modalités précises du traitement hormonal sont multiples. L'un des schémas thérapeutiques comporte l'administration de L-thyroxine (T_4) par voie intraveineuse lente (300 à 500 μg/24 h le premier jour, puis 100 μg à partir du lendemain) et un relais par voie orale dès que possible. Compte tenu de la grande fréquence de l'atteinte surrénalienne associée (fonctionnelle ou organique, définissant le syndrome de Schmidt), la corticothérapie est systématique (hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse directe). La prévention des récidives est bien entendu capitale.

CRISE AIGUË THYRÉOTOXIQUE

Forme clinique « explosive » d'hyperthyroïdie, le contexte est un élément majeur du diagnostic et la symptomatologie est dominée par

les manifestations cardiovasculaires (cardiothyréose) et l'hyperthermie. Les manifestations neuropsychiques (agitation, tremblement, insomnies) sont cependant fréquentes et peuvent évoluer vers un véritable coma avec syndrome extrapyramidal.

Le diagnostic est confirmé biologiquement par le dosage plasmatique des hormones thyroïdiennes (élévation des fractions libres de T_3 et T_4) et de la TSH.

Sans attendre les résultats de ces dosages hormonaux, le traitement symptomatique associe réhydratation par voie intraveineuse, refroidissement externe, bêtabloquants (propranolol 2 à 5 mg en IV toutes les 6 heures) et corticoïdes injectables (hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg en IV toutes les 6 à 8 heures). Le traitement spécifique vise à diminuer la synthèse des hormones thyroïdiennes (carbimazole 60 à 90 mg/j ou propylthiouracile 600 à 1 200 mg/j) et à réduire la sécrétion hormonale (lugol per os ou iodure de sodium par voie intraveineuse). L'administration de sédatifs, souvent nécessaire, peut aggraver le trouble de conscience. Des mesures exceptionnelles sont parfois nécessaires (échanges plasmatiques, thyroïdectomie totale de sauvetage). La gravité de la situation et la complexité du traitement expliquent la fréquente nécessité de recours à une prise en charge en réanimation.

ENCÉPHALOPATHIES LIÉES À DES TROUBLES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

DÉSORDRES OSMOTIQUES BRUTAUX

L'osmolarité plasmatique est finement régulée et régit le volume cellulaire. Il existe des mécanismes de compensation qui permettent une adaptation du volume cellulaire lors de désordres chroniques ou d'installation lente. À l'inverse, toute variation rapide de l'osmolarité entraîne des modifications importantes du volume cellulaire qui peuvent être responsables de troubles neurologiques allant du simple trouble de conscience jusqu'au coma profond. Pour les mêmes raisons, la correction de ce trouble doit être progressive, sauf s'il est d'installation rapide.

Une hyperhydratation intracellulaire résulte de l'installation rapide d'un état hypo-osmolaire, qui s'accompagne biologiquement d'une hyponatrémie. Lorsque cet état s'installe rapidement, les troubles neurologiques observés sont assez bien corrélés avec la profondeur

de l'hyponatrémie (inférieure à 120 mmol/l : troubles de conscience ; inférieure à 115 mmol/l : épilepsie ; inférieure à 110 mmol/l : coma profond). Les causes sont diverses :

— intoxication à l'eau : potomanie, erreur thérapeutique ;

— sécrétion inappropriée d'ADH : néoplasie pulmonaire à petites cellules, infections… ;

— hypovolémies efficaces : cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, insuffisance rénale.

La correction de l'hyponatrémie doit être lente en raison du risque de myélinolyse centropontine.

Une déshydratation intracellulaire est en rapport avec une hyperosmolarité plasmatique responsable d'un transfert d'eau des cellules vers le milieu extracellulaire. Cet état hyperosmolaire peut s'accompagner d'une hypovolémie (pertes digestives ou rénales, diurétiques, hyperglycémie, hypercalcémie, hyperuricémie), d'une hypervolémie (apport de solutés hypertoniques, lait non suffisamment dilué) ou encore d'un état normovolémique (erreur thérapeutique, diabète insipide, polyurie osmotique de levée d'obstacle). Les complications métaboliques aiguës du diabète entrent dans cette catégorie.

AUTRES DÉSORDRES ÉLECTROLYTIQUES

L'hypercalcémie et l'hypophosphorémie extrêmes peuvent être à l'origine d'un trouble de conscience, voire d'un coma. Il en est de même des grandes hypomagnésémies.

ENCÉPHALOPATHIES LIÉES À L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

Des troubles neurologiques centraux peuvent être observés au cours de l'insuffisance rénale. Selon les cas, il peut s'agir :

— de troubles hydro-électrolytiques fréquents dans ce contexte (dysnatrémie, dyscalcémie…) ;

— du retentissement neurologique d'une hypertension artérielle sévère ;

— d'une cause médicamenteuse (par diminution de l'élimination rénale) ;

— d'une encéphalopathie urémique en rapport avec une élévation majeure du taux d'urée plasmatique.

Il s'agit souvent d'un coma d'apparition progressive, parfois accompagné ou précédé de convulsions. Le contexte (insuffisance rénale chronique préexistante, prise de poids, surcharge hydrosodée) et les signes associés (oligo-anurie, hyperventilation, hypertension artérielle) sont parfois évocateurs. Le diagnostic est facilement confirmé par les examens biologiques, et le traitement des troubles neurologiques est sans spécificité.

ENCÉPHALOPATHIE RESPIRATOIRE

Le trouble de conscience qui peut être observé en cas d'insuffisance respiratoire aiguë peut avoir différentes causes. Il peut s'agir :

— d'une hypercapnie sévère par hypoventilation alvéolaire (le plus souvent associée à une acidose d'origine respiratoire), parfois favorisée par une erreur thérapeutique (oxygénothérapie excessive, médicaments sédatifs) ;

— d'une hypoxémie majeure (coma souvent précédé par des troubles neuropsychiques) ;

— du retentissement neurologique d'une pathologie aiguë associée à l'insuffisance respiratoire (infection, désordres métaboliques…).

Outre les signes d'insuffisance respiratoire (dyspnée, sueurs, cyanose), la symptomatologie est peu spécifique d'une origine respiratoire mais certains sont évocateurs : somnolence, agitation, hypertension artérielle et stigmates d'insuffisance respiratoire chronique (déformation thoracique, hippocratisme digital). La mesure des gaz du sang artériel confirme l'existence d'une hypoventilation aiguë (hypercapnie avec acidose) et ou d'une hypoxémie (avec désaturation). L'apparition de signes neurologiques dans le cadre d'une insuffisance respiratoire constitue toujours un signe d'extrême gravité immédiate. Outre le traitement de la cause, la prise en charge symptomatique en milieu spécialisé s'impose afin d'adapter le traitement (oxygénothérapie sous contrôle répété de la saturation et des gaz du sang artériels, assistance ventilatoire mécanique invasive ou non invasive).

ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Les mécanismes physiopathologiques qui président à l'encéphalopathie observée au cours de l'insuffisance hépatique sévère restent imprécis et probablement multiples (œdème cérébral, hyperammoniémie, hypoglycémie, shunt circulatoire portocave, troubles hydro-électrolytiques,

causes médicamenteuses, sepsis, insuffisance rénale, choc). Classiquement, cette encéphalopathie évolue en quatre stades :

— *stade 1* : inversion du cycle veille-sommeil et astérixis intermittent ;

— *stade 2* : confusion, alternance somnolence-agitation, troubles du comportement, astérixis, incoordination ;

— *stade 3* : stupeur entrecoupée de phases d'agitation (spontanées ou déclenchées) et astérixis ;

— *stade 4* : coma.

Les signes cliniques d'insuffisance hépatique sont très évocateurs, en particulier l'ictère, souvent franc à ce stade (mais qui peut manquer en cas d'installation rapide de l'insuffisance hépatique). Le coma dans ce contexte est un signe de gravité majeur. Sa rétrocession est possible lorsque l'évolution de l'insuffisance hépatique est favorable ou lorsqu'une transplantation hépatique est réalisée à temps. À l'inverse, l'évolution vers un œdème cérébral et une hypertension intracrânienne est responsable de la majeure partie des décès au cours des insuffisances hépatiques fulminantes.

Le traitement, réalisé en unité spécialisée, est symptomatique (correction des anomalies hydro-électrolytiques et des troubles de l'hémostase, ventilation mécanique) et étiologique (transplantation hépatique). Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique ayant clairement fait la preuve de son efficacité à diminuer les conséquences cérébrales de l'insuffisance hépatique grave.

AUTRES CAUSES DE COMA MÉTABOLIQUE

TROUBLES DE LA RÉGULATION THERMIQUE

Une hypothermie sévère (inférieure à 32 °C) peut provoquer un état de « mort apparente » (coma calme et profond, mydriase bilatérale, tracé EEG plat) réversible après réchauffement corporel. À l'inverse, une hyperthermie sévère (supérieure à 42 °C), telle qu'elle peut être observée au cours d'un coup de chaleur, peut également s'accompagner de manifestations neurologiques diverses dont un coma. Le traitement associe réhydratation et refroidissement externe.

ENCÉPHALOPATHIE PANCRÉATIQUE

Encéphalopathie et confusion mentale sont observées dans 20 à 35 p. 100 des cas de pancréatite aiguë. Bien que ne faisant pas par-

tie des scores de gravité, ces anomalies neurologiques constituent des signes classiques de gravité.

COMA D'ORIGINE ANOXO-ISCHÉMIQUE

Passée la phase initiale de la réanimation, les séquelles neurologiques post-anoxiques conditionnent la survie à long terme des victimes d'arrêt cardiaques. Les signes cliniques observables sont variables et vont d'une simple altération des fonctions supérieures jusqu'à un coma végétatif sévère. L'induction précoce d'une hypothermie modérée transitoire (pendant les 24 premières heures) est le seul traitement ayant montré sa capacité à diminuer les conséquences neurologiques de l'arrêt circulatoire et à améliorer le taux de survie. Au-delà de la phase précoce de la prise en charge, aucun traitement n'a pu prouver la moindre efficacité. Seules les mesures de réadaptation neurofonctionnelles peuvent être proposées.

ENCÉPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE

Pathologie rare, elle est la conséquence de l'alcoolisation chronique associée à la dénutrition (et parfois à la perfusion inadaptée de solutés glucidiques). Cette encéphalopathie carentielle peut également s'observer dans d'autres circonstances : vomissements gravidiques et jeûne prolongé. Elle est consécutive à une carence en vitamine B_1 (thiamine), responsable de lésions neurologiques situées autour des troisième et quatrième ventricules cérébraux. Le diagnostic est essentiellement clinique. Après une phase de début (troubles digestifs, altération de l'état général, somnolence), la phase d'état associe des troubles psychiques (confusion mentale, ralentissement idéomoteur, hypersomnie), des troubles de la marche (syndrome cérébelleux, parfois aggravé par une polyneuropathie), des signes oculaires (nystagmus, paralysie du VI et/ou du III) et des signes végétatifs (tachycardie). L'existence de fabulations, troubles de la mémoire, avec fausses reconnaissances évoquent l'évolution vers un syndrome de Korsakoff. Le diagnostic peut être confirmé par la mesure du taux plasmatique de thiamine (abaissé), de l'activité transcétolasique (diminué) ou de la pyruvicémie (qui est élevée).

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est une urgence thérapeutique (risque de séquelle à type de syndrome de Korsakoff, voire de mort subite) et le traitement doit être débuté sans attendre les résultats de ces dosages (qui sont souvent assez difficiles à réaliser). Ce traitement repose sur une vitaminothérapie B_1 par voie parentérale (500 mg à 1 g/j) en association à une réhydratation et des apports nutritionnels équilibrés.

ENCÉPHALOPATHIE DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

Complication encore plus rare de l'intoxication éthylique chronique, sa pathogénie reste inconnue. Elle comporte des lésions de démyélinisation et d'atrophie du corps calleux (visibles en IRM). Parmi les formes cliniques, une forme aiguë avec coma et crises comitiales a été décrite.

CONCLUSION

En conclusion, la plupart des causes métaboliques de coma peuvent être évoquées sur la base d'éléments simples : contexte évocateur, anomalies cliniques et anomalies biologiques. Ces éléments diagnostiques sont cependant peu spécifiques et la confirmation n'est souvent obtenue qu'a posteriori, en particulier pour ce qui concerne les causes endocriniennes.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. N Engl J Med, 2000, *342* : 1493-1499.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders (first of two parts). N Engl J Med, 1998, *338* : 26-34.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders (second of two parts). N Engl J Med 1998, *338* : 107-111.
4. Boles JM, Bonmarchand G. Maladies des glandes endocrines. *In* : Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation Médicale. Paris, Masson, 2001 : 1331-1352.
5. Houtin H, De Jonghes B, Nieszkowska A. Troubles de la conscience. *In* : Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation Médicale. Paris, Masson : 2001, 1133-1142.
6. Offenstadt G, Guglielminotti J. Dysnatrémies. *In* : Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation médicale. Paris, Masson, 2001 : 1281-1286.

Chapitre 90

Insuffisance surrénale

Lionel Groussin et Jérôme Bertherat

INSUFFISANCE SURRÉNALE PRIMITIVE (MALADIE D'ADDISON)

Dans l'insuffisance surrénale d'origine périphérique, le cortex surrénalien est la glande primitivement atteinte. Sa destruction entraîne une baisse des trois types de corticostéroïdes : *glucocorticoïdes* (cortisol, zone fasciculée), *minéralocorticoïdes* (aldostérone, zone glomérulée) et *androgènes surrénaliens* (SDHA, zone réticulée).

Les manifestations cliniques peuvent donc être en rapport avec le déficit de chaque type de stéroïdes.

La baisse du rétrocontrôle négatif du cortisol entraîne une augmentation des taux plasmatiques de l'hormone corticotrope (ACTH ou adrénocorticotrophine) au niveau antéhypophysaire.

DIAGNOSTIC POSITIF

Manifestations cliniques

Dans la forme complète, le diagnostic est en général facile.

Cependant, l'installation des manifestations cliniques est en général insidieuse avec une aggravation progressive de la symptomatologie composée initialement de signes partiels et non spécifiques rendant le diagnostic difficile. Parfois, la maladie d'Addison peut être diagnostiquée lors d'une décompensation aiguë, souvent favorisée par une affection intercurrente.

Les manifestations les plus fréquentes sont (Tableau 90-I) :

— une *asthénie constante*. C'est une asthénie d'effort avec fatigabilité croissante dans la journée, la faiblesse est généralisée. L'asthénie

Tableau 90-I **Manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance surrénale primitive.**

Manifestations	Fréquence (p. 100)
Asthénie	100
Amaigrissement	100
Anorexie	> 90
Troubles digestifs (nausée, douleurs, troubles du transit, vomissement)	90
Mélanodermie	90
Hypotension artérielle	80-90
Appétence pour le sel	15-20
Douleurs musculaires et/ou articulaires	5-15
Hyponatrémie	85-90
Hyperkaliémie	60-65
Hypercalcémie	5-10
Éosinophilie	20
Anémie	20-40

physique s'accompagne souvent d'une asthénie psychique avec dépression, évoluant parfois dans les formes sévères vers des troubles des fonctions supérieures et la confusion ;

— une *anorexie*, également quasi constante. Elle peut s'accompagner d'autres troubles digestifs (nausée, douleur abdominale, diarrhée ou constipation) qui peuvent se majorer et s'associer à des vomissements lors de la survenue d'une décompensation aiguë. Devant toutes manifestations digestives, chroniques ou aiguës, non expliquées il faut de principe éliminer l'insuffisance surrénale. Les présentations « digestives » de la maladie peuvent être particulièrement trompeuses ;

— un *amaigrissement* qui est lié à l'anorexie et la déshydratation ;

— une *hypotension artérielle*, le plus souvent, orthostatique avec sensations vertigineuses. La tension artérielle est en général à la limite inférieure de la normale. L'hypotension est accentuée par la déplétion volémique liée à la carence en aldostérone.

Dans la forme complète sont souvent aussi observés :

— une *mélanodermie* : pigmentation brunâtre de la peau et des muqueuses prédominant sur les zones découvertes, les zones de frot-

tement, les plis, les cicatrices apparues après l'insuffisance surrénale. Les ongles peuvent présenter des stries pigmentées et la muqueuse buccale être le siège de taches ardoisées. Elle est due à l'élévation de l'ACTH et des peptides dérivant de la pro-opiomélanocortine (POMC), stimulants les mélanocytes ;

— une *dépilation axillaire* et *pubienne* est fréquente chez la femme et l'aménorrhée peut se voir dans 25 p. 100 des cas. L'asthénie sexuelle est fréquente chez l'homme ;

— des *douleurs musculaires* et *articulaires* diffuses sont possibles.

— un *goût accentué pour le sel*, de la *fièvre*, une *hypoglycémie* peuvent aussi s'observer.

Biologie

Un certain nombre d'anomalies non spécifiques peuvent être mises en évidence sur les examens de biologie standard :

— les troubles ioniques sont en règle modérés en dehors des décompensations aiguës : tendance à l'hyponatrémie, l'hypochlorémie et l'hyperkaliémie. La natriurèse des 24 heures est élevée (fuite sodée, responsable de l'hyponatrémie, en particulier dans les formes néonatales avec perte de sel) ;

— la glycémie à jeun est basse ;

— la numération-formule sanguine peut montrer une discrète anémie normocytaire, une éosinophilie modérée accompagnant une leuconeutropénie.

Biologie hormonale

Les dosages hormonaux, statiques et/ou dynamiques, permettent d'établir le diagnostic d'insuffisance surrénale et d'en préciser l'origine primitive.

• Le dosage de *cortisolémie de base* à 8 heures le matin peut apporter des informations utiles mais n'est pas toujours suffisant pour affirmer ou infirmer l'insuffisance surrénale. À 8 heures, la cortisolémie est à son niveau maximal et la fourchette normale est comprise entre 100 et 200 ng/ml. Un taux supérieur à 210 ng/ml écarte la possibilité d'une insuffisance surrénale. Un taux effondré, inférieur à 40 ng/ml, signe à l'inverse une insuffisance. Un taux compris entre 40 et 100 ng/ml est très en faveur de ce diagnostic, mais n'a pas une spécificité suffisante pour l'affirmer.

• Le *test de stimulation au Synacthène® immédiat*, de réalisation simple, est certainement l'exploration de choix. Il consiste à administrer une ampoule (250 µg) de tétracosactide (ACTH 1-24) par voie intra-

musculaire (ou intraveineuse si contre-indication). La cortisolémie est prélevée avant l'injection et une heure après. Chez le sujet présentant une fonction surrénale normale la cortisolémie doit dépasser un seuil de normalité (supérieur à 210 ng/ml) après injection de tétracosactide.

• L'ACTH plasmatique est élevée : l'ACTH étant un peptide facilement dégradable, le prélèvement doit être rapidement réalisé. Un prélèvement correctement dosé objectivera constamment une élévation franche (supérieure à 100 pg/ml) des taux d'ACTH.

• Le déficit en minéralocorticoïde : une baisse de l'aldostérone associée à une élévation de la rénine traduit le déficit en aldostérone.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (Tableau 90-II)

Lorsque Thomas Addison décrivit l'insuffisance surrénale, la destruction surrénalienne bilatérale d'origine tuberculeuse était la cause la plus fréquente. Actuellement, la cause auto-immune (ancienne rétraction corticale des surrénales) est à l'origine de 70 à 90 p. 100 des cas d'insuffisance surrénale primitive dans les pays occidentaux.

• *Rétraction corticale auto-immune* associée à la présence d'anticorps antisurrénale (souvent dirigés contre la 21-hydroxylase) et à des surrénales de petite taille (atrophique) à la tomodensitométrie. L'insuffisance surrénale auto-immune est associée, dans près de la moitié des cas, à une autre atteinte auto-immune, en particulier endocrinienne : vitiligo, diabète de type 1, dysthyroïdie auto-immune (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto) sont classiques dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 2 rencontrée plutôt chez l'adulte alors que l'hypoparathyroïdie, les candidoses chroniques et l'hypogonadisme primaire sont souvent présents dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 débutant souvent chez l'enfant.

• *Tuberculose surrénalienne*, secondaire à la dissémination de l'infection à partir d'un foyer actif, en règle uro-génital. L'atteinte doit être bilatérale pour entraîner un déficit surrénalien. Les surrénales sont habituellement petites, souvent calcifiées à la tomodensitométrie, parfois asymétriques.

• *Autres causes infectieuses* d'insuffisance surrénale primitive : infection par le VIH, mycose (histoplasmose et coccidioïdomycose), syphillis, trypanosomiase.

• *Métastases bilatérales* (poumon, sein, mélanome, estomac, côlon, lymphome…). Bien que rarement révélatrices, elles doivent systématiquement être recherchées par une tomodensitométrie surrénalienne (volumineuses masses surrénaliennes bilatérales).

• *Hémorragie* ou *nécrose bilatérale des surrénales* (syndrome de Waterhouse-Friderichsen lors des infections à méningocoque chez l'enfant, syndrome des antiphospholipides…).

Tableau 90-II **Causes d'insuffisance surrénale primitive.**

Auto-immunes – isolée – polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (enfant, hypoparathyroïdie, candidose) ou de type 2 (thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type 1)
Infections – tuberculose, infection par le VIH, histoplasmose, coccidioïdomycose, syphilis, trypanosomiase…
Métastases bilatérales – poumon, sein, lymphome, mélanome, estomac, côlon…
Amylose
Nécrose ou hémorragie bilatérale des surrénales
Iatrogènes – surrénalectomie bilatérale. – anticortisoliques de synthèse : Op'DDD, Métopirone®, aminoglutétimide, kétoconazole à forte dose, étomidate – inducteurs enzymatiques : rifampicine, phénytoïne…
Génétiques non auto-immunes – déficit enzymatique (21-hydroxylase, 11β-hydroxylase, 17β-hydroxylase, StAR). – facteur de transcription : SF-1, DAX-1 – adrénoleucodystrophie (liée à l'X, importante à rechercher chez le garçon) – récepteur de l'ACTH, MRAP, MCM4, NNT – triple A

• *Pathologies de surcharge* comme l'amylose.

• *Causes toxiques* ou *iatrogènes* : étomidate (anesthésique), kétoconazole à forte dose ou suramine (antifongiques) ; anticortisoliques (Op'DDD, métopirone, aminoglutéthimide). Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénytoïne, barbiturique) augmentent le catabolisme du cortisol et peuvent aggraver une insuffisance surrénale partielle méconnue ou décompenser le traitement d'un patient bien substitué.

Importance des causes génétiques en pédiatrie

• *Déficit en 21-hydroxylase* (« hyperplasie congénitale des surrénales » par bloc enzymatique, autosomique récessive), le plus fréquent. Il est responsable du tableau d'hyperplasie congénitale des surrénales avec insuffisance en gluco- et minéralocorticoïdes associée à un excès d'androgènes surrénaliens pouvant conduire, dans les formes complètes, à une virilisation d'un fœtus féminin.
• Déficits touchant les *autres enzymes du métabolisme des stéroïdes* qui sont plus rares (11β-hydoxylase, 17β-hydoxylase, StAR autosomique récessif, etc.), de même que les mutations du gène du facteur de transcription *SF-1* et *DAX-1* (hypoplasie des surrénales associée à un hypogonadisme hypogonadotrope lié à l'X).
• *Adrénoleucodystrophie*, responsable d'une insuffisance surrénale liée à l'X, associée le plus souvent à des troubles neurologiques. Elle doit être recherchée chez le garçon par le dosage des acides gras à très longues chaînes.
• *Résistance à l'ACTH* : autosomique récessive, liée dans 40 p. 100 des cas à une mutation du récepteur de l'ACTH, avec en règle préservation de la fonction minéralocorticoïde. De façon récente, d'autres gènes ont été identifiés : *MRAP* (*melanocortin 2 receptor accessory protein*) codant une protéine importante pour le trafic intracellulaire du récepteur de l'ACTH ; *MCM4* (*mini chromosome maintenance-deficient 4 homologue*) codant un acteur de la réplication de l'ADN et de la stabilité du génome ; *NNT* (*nicotinamide nucleotide transhydrogenase*) codant une enzyme mitochondriale, responsable de la production de NADPH.
• *Triple A* (achalasie, alacrymie, Addison) : autosomique récessif lié à la mutation du gène *Aladin*.
• Certaines *cytopathies mitochondriales*.

INSUFFISANCE SURRÉNALE SECONDAIRE (DÉFICIT CORTICOTROPE)

La baisse des taux d'ACTH entraîne une diminution de la sécrétion du cortisol et des androgènes surrénaliens (SDHEA), avec, dans la majorité des cas, conservation de la sécrétion d'aldostérone.

Lorsque la baisse des taux d'ACTH se prolonge au-delà de 10 à 15 jours, le cortex surrénalien s'atrophie (secondairement à la perte de l'effet trophique de l'ACTH).

DIAGNOSTIC POSITIF

Manifestations cliniques

Dans l'ensemble, les signes cliniques du déficit corticotrope sont assez similaires à ceux de l'insuffisance surrénale primitive. Le tableau clinique est cependant souvent moins franc et certains signes liés à la carence en aldostérone sont absents :

— les signes liés à la *carence en glucocorticoïdes* sont présents dans le déficit corticotrope : asthénie, fatigabilité physique et psychique, douleurs articulaires ou musculaires ;

— la *mélanodermie* est bien évidemment absente puisque la sécrétion d'ACTH est réduite. À l'inverse, une pâleur peut être observée ;

— la *déshydratation* est absente et les signes digestifs ou l'hypotension artérielle sont plus rares.

Biologie

Certaines anomalies non spécifiques peuvent se voir dans le déficit corticotrope :

— l'*hypoglycémie* est plus souvent présente que dans l'insuffisance surrénale primitive, en particulier en cas de panhypopituitarisme avec déficit en GH associé ;

— les *anomalies de l'hémogramme* et *de la glycémie* sont comparables à celles de l'insuffisance surrénale primitive ;

— l'*hyperkaliémie* est en revanche, absente et l'*hyponatrémie* peut s'observer par dilution (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique).

Biologie hormonale

Le dosage du cortisol sanguin, de base, et lors d'un test au Synacthène immédiat® est donc aussi l'examen de choix pour explorer un déficit corticotrope. Le plus souvent la réponse est insuffisante.

En cas de doute, l'hypoglycémie insulinique et le test à la Métopirone® sont les épreuves de référence pour les déficits corticotropes. Leurs effets indésirables et la surveillance médicale qu'elles imposent limitent leur utilisation à des situations particulières. Elles sont habituellement contre-indiquées chez les sujets présentant une pathologie cardiaque ou neurologique et chez le sujet âgé.

L'hypoglycémie insulinique consiste à administrer par voie intraveineuse 0,1 UI/kg d'insuline ordinaire. Une hypoglycémie significative (inférieure à 0,4 g/l) s'accompagne chez le sujet normal d'une élévation de la cortisolémie au-dessus de 200 ng/ml.

Le test à la Métopirone® « court » utilisé pour explorer une suspicion de déficit corticotrope consiste à administrer 30 mg/kg de poids corporel de Métopirone® à minuit. Cette drogue inhibe l'activité de la 11β-hydroxylase qui transforme le composé S (11-désoxycortisol) en cortisol. La baisse du cortisol réduit le rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamo-hypophyse et stimule la sécrétion d'ACTH, stimulant alors la synthèse des stéroïdes situés en amont de la 11β-hydroxylase. Lors du test court le composé S prélevé à 8 heures du matin s'élève au-dessus de 70 ng/ml.

Le dosage de l'ACTH plasmatique de base peut cependant être utile au diagnostic étiologique d'une insuffisance surrénale en précisant une origine secondaire (ACTH non élevée, c'est-à-dire basse ou non élevée, donc inadaptée).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (Tableau 90-III)

La corticothérapie est la cause la plus fréquente d'insuffisance corticotrope. Aucun paramètre ne permet cependant de prédire avec certitude la survenue d'une insuffisance surrénale secondaire durable après corticothérapie. Pour cette raison, lors de l'arrêt d'une corticothérapie, il est nécessaire d'envisager la possibilité d'une insuffisance surrénale, en particulier après une corticothérapie supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines.

D'autres traitements médicamenteux, comme l'acétate de mégestrol, peuvent aussi freiner l'axe corticotrope. Enfin, la correction d'un syndrome de Cushing, quelle que soit sa cause, peut entraîner un déficit corticotrope.

Toutes les causes de panhypopituitarisme peuvent entraîner un déficit corticotrope associé à une atteinte antéhypophysaire partielle ou globale (Tableau 90-III) :

— tumeurs sellaires (adénome hypophysaire, craniopharyngiome, méningiome…) ;
— pathologie infiltrative (sarcoïdose) ;
— syndrome de Sheehan ;
— chirurgie hypothalamo-hypophysaire ;
— radiothérapie.

Certaines formes de panhypopituitarisme avec déficit corticotrope sont d'origine génétique (mutation du facteur de transcription hypophysaire Prop-1).

Le déficit isolé en ACTH peut être idiopathique avec, souvent, la difficulté d'éliminer une corticothérapie antérieure et il serait parfois d'origine auto-immune. Certaines formes rares de déficit corticotrope isolé sont d'origine génétique : mutation du gène de la POMC (précurseur de l'ACTH) associant déficit corticotrope et obésité chez

Tableau 90-III **Causes d'insuffisance surrénale secondaire (déficit corticotrope).**

Corticothérapie (cause la plus fréquente)
Correction d'un hypercorticisme endogène (syndrome de Cushing)
Tumeurs hypothalamo-hypophysaires
Adénome, craniopharyngiome, méningiome, gliome hypothalamique métastases hypothalamo-hypophysaires, hamartome, germinome, kyste épidermoïde, kyste arachnoïdien, chordome, tumeur d'Abrikossof, cancer primitif de l'hypophyse
Lésions non tumorales
Nécrose hypophysaire
Syndrome de Sheehan :
– hypophysite lymphocytaire pseudo-tumorale
– selle turcique vide : hernie de l'arachnoïde dans la selle turcique pouvant parfois s'accompagner de déficits antéhypophysaires
Granulomatose : sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, syphilis
Anévrysme de la carotide interne
Hémochromatose
Abcès hypophysaire
Anomalie congénitale de la ligne médiane
Irradiation hypothalamo-hypophysaire
Chirurgie hypothalamo-hypophysaire
Traumatisme
Génétiques
Précurseur de l'ACTH : gène de la POMC
Facteur de transcription Prop-1 (hypopituitarisme)
Facteur de transcription T-Pit
Proconvertase PC-1

des sujets roux ; mutation du facteur de transcription T-Pit ou encore mutation de la proconvertase PC-1 participant à la maturation de la POMC.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE LENTE

Un traitement substitutif, le plus souvent à vie, en dehors du déficit corticotrope isolé post-corticothérapie, est à instituer. L'éducation du patient est déterminante, notamment pour lui apprendre à gérer les situations à risque.

Dans l'insuffisance surrénale primitive une substitution en glucocorticoïde et en minéralocorticoïde est en règle nécessaire, alors que dans le déficit corticotrope, la substitution en glucocorticoïde est le plus souvent suffisante.

Le *remplacement en glucocorticoïde* se fait, le plus souvent, par l'hydrocortisone (cortisol) à la posologie de 20 à 30 mg/j chez l'adulte. La posologie est habituellement fractionnée en deux prises matin et midi pour mimer le rythme nycthéméral du cortisol (par exemple, hydrocortisone 10 mg : 2 cp le matin et 1 cp à midi).

Le *remplacement en minéralocorticoïde* se fait par la 9α-fluorohydrocortisone : 50 à 100 μg de 9α-fluorohydrocortisone (cp à 10 et 50 μg) en une prise par jour suffisent chez l'adulte.

Une *éducation du patient* est indispensable pour prévenir la survenue de décompensation aiguë (ne jamais interrompre son traitement, port d'une carte d'« Addisonien », pas d'utilisation abusive des diurétiques et des laxatifs, pas de régime sans sel, doublement de la posologie d'hydrocortisone chaque fois que survient une agression qui pourrait décompenser l'insuffisance, en particulier une infection ou de la fièvre). En cas de troubles digestifs avec vomissements ou de patient à jeun pour une chirurgie ou un examen complémentaire, il est nécessaire de réaliser les apports par voie injectable (hydrocortisone injectable 100 mg en intramusculaire).

La *surveillance du traitement* se fait essentiellement sur la clinique (bien-être du patient, poids stable, chiffres tensionnels normaux, atténuation, voire disparition de la mélanodermie). Il n'existe pas de paramètre hormonal de surveillance du traitement par l'hydrocortisone. Ainsi, lors d'une maladie d'Addison, l'ACTH plasmatique reste-t-elle élevée, alors qu'il n'y a plus de stigmate de déficit. En revanche, la kaliémie et le taux de rénine plasmatique normaux sont des marqueurs d'une bonne substitution minéralocorticoïde.

INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË

Il s'agit d'une complication grave de l'insuffisance surrénale primitive, plus rarement du déficit corticotrope, mettant en jeux le pronostic vital. L'insuffisance surrénale aiguë est donc une urgence médicale dont le traitement doit être mis en œuvre le plus rapidement possible.

Il peut s'agir de la décompensation d'une insuffisance surrénale chronique, connue ou pas, à l'occasion d'un stress (infection, traumatisme, chirurgie). Un régime sans sel, l'arrêt brutal d'une corticothérapie au long cours ou un traitement diurétique peuvent aussi être des facteurs responsables.

Plus rarement, c'est la survenue d'une nécrose ou d'une hémorragie bilatérale des surrénales qui entraîne une insuffisance surrénale aiguë dans un contexte particulier : méningite fulminante à méningocoque (syndrome de Waterhouse-Friderichsen) chez l'enfant, mise en route d'un traitement anticoagulant ou troubles de la coagulation (période post-opératoire, insuffisance cardiaque, maladie thrombo-embolique, syndrome des antiphospholipides…).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'installation de la décompensation aiguë d'une insuffisance surrénale peut être progressive sur plusieurs jours ou brutale.

Le patient présente alors une majoration importante des symptômes de l'insuffisance surrénale lente avec anorexie, nausée, vomissement, douleurs digestives, asthénie intense, puis syndrome confusionnel et coma en l'absence de traitement adapté.

L'hypotension artérielle est secondaire à la déshydratation (avec perte de poids à évaluer) et peut conduire au collapsus, principalement dans l'insuffisance surrénale primitive. La déshydratation est avant tout secondaire à la carence en minéralocorticoïdes et l'hypotension est en général le problème majeur de la décompensation aiguë.

La fièvre peut être observée en rapport avec la carence en glucocorticoïde, mais doit faire rechercher une infection (éventuel facteur déclenchant à ne pas méconnaître et à traiter).

BIOLOGIE

Le ionogramme sanguin montre une hyponatrémie constante et une hyperkaliémie. Le ionogramme urinaire sur échantillon montre une

natriurèse élevée inadaptée, une baisse de la kaliurèse. L'urée sanguine est augmentée (insuffisance rénale fonctionnelle). Il existe habituellement une acidose métabolique, une hyperéosinophilie, parfois une hypoglycémie et plus rarement une hypercalcémie.

La cortisolémie prélevée avant mise en route du traitement est basse, donc tout à fait inadaptée pour un sujet en stress majeur. L'ACTH est élevée chez un sujet présentant une insuffisance surrénale primitive, en particulier chez un sujet non substitué auparavant. Il est important que les prélèvements pour dosage hormonaux soient réalisés rapidement pour ne pas retarder la mise en route du traitement.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË

La mise en route du traitement de l'insuffisance surrénale aiguë doit être immédiate dès qu'il existe des arguments cliniques pour ce diagnostic chez un patient présentant une insuffisance surrénale lente déjà connue ou qu'il existe une forte suspicion clinique d'insuffisance surrénale aiguë.

Le traitement doit être en particulier débuté sans attendre confirmation du diagnostic par les résultats hormonaux. L'évolution rapidement favorable de la clinique et des troubles ioniques est en pratique souvent la confirmation la plus rapide du diagnostic.

Le but du traitement initial est la correction de l'hypotension artérielle et des troubles ioniques. Il repose donc sur la réhydratation par du sérum salé et le traitement substitutif à forte dose.

Réhydratation par voie intraveineuse

Un à deux litres de sérum salé à 0,9 p. 100 (sérum physiologique) doivent être administrés rapidement en 1 à 2 heures puis (ou dès le début si hypoglycémie) 3 à 5 litres de sérum glucosé à 5 p. 100 sur les 24 premières heures. Le potassium n'est pas ajouté tant que l'hyperkaliémie persiste.

Ces apports sont adaptés à la surveillance de l'état d'hydratation, le poids, la pression artérielle et la tolérance cardiopulmonaire.

Traitement hormonal substitutif par voie intraveineuse

L'apport en glucocorticoïde est essentiel. Il repose sur l'hémisuccinate d'hydrocortisone, 100 mg par voie intraveineuse répétés toutes les 6 à 8 heures. Les doses sont progressivement dégressives et l'on

repasse au traitement substitutif habituel vers le 4e ou le 5e jour. Aux fortes doses du traitement initial, l'hydrocortisone exerce aussi une action minéralocorticoïde.

Il est aussi important de traiter la cause de la décompensation aiguë si une infection (antibiothérapie) ou toute pathologie médicale ou chirurgicale aiguë est mise en évidence.

Chez les patients présentant une insuffisance surrénale lente connue et substituée, la prévention par l'adaptation du traitement hormonal (augmentation des doses et/ou administration par voie parentérale) lors de toute pathologie aiguë, stress ou intervention chirurgical ou exploration invasive est essentielle.

Chapitre 91

Phéochromocytomes et paragangliomes

Laure Cazabat

Les phéochromocytomes (PH) et paragangliomes (PGL) sont des tumeurs neuro-endocrines rares (prévalence 1/10 000 à 1/30 000), qui se développent sur des tissus issus de la crête neurale. Selon la classification WHO de 2004, le terme paragangliome définit une tumeur développée aux dépens du tissu extrasurrénal du système nerveux sympathique ou parasympathique. Le terme phéochromocytome est réservé aux paragangliomes développés aux dépens de la médullosurrénale (90 p. 100 des cas).

Les phéochromocytomes et paragangliomes sympathiques peuvent sécréter des catécholamines (adrénaline, noradrénaline ou dopamine), ils sont alors dits *fonctionnels*. Ils sont une cause rare d'HTA secondaire (moins de 0,2 p. 100 des HTA) qu'il faut savoir évoquer et diagnostiquer en raison de la curabilité chirurgicale de l'HTA, mais surtout du risque de mort subite par poussée aiguë hypertensive et troubles du rythme. Les paragangliomes sympathiques sont situés en thoraco-abdomino-pelvien, en particulier le long des chaînes ganglionnaires para-aortiques, au niveau de l'organe de Zuckerkandl et de la paroi vésicale.

En revanche, les paragangliomes parasympathiques sont des tumeurs de la tête et du cou au niveau du glomus carotidien, mais aussi jugulaire, vagal et tympanique [2].

PRÉSENTATION CLINIQUE

PHÉOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES SYMPATHIQUES FONCTIONNELS

L'HTA permanente est la forme clinique la plus fréquente (50 p. 100 des cas). Elle est le plus souvent sévère, systolodiastolique, très instable et résistante aux traitements. La forme clinique classique est une HTA paroxystique en rapport avec les décharges de catécholamines, associée avec la triade « céphalées, sueurs et palpitations », très évocatrice de phéochromocytome. D'autres manifestations paroxystiques peuvent être retrouvées : douleurs ascendantes thoraco-abdominales, tremblements, pâleur et anxiété. Les crises paroxystiques peuvent être déclenchées par un traumatisme, une intervention chirurgicale, un effort physique… L'hypotension orthostatique est retrouvée dans trois quarts des cas. L'association à un diabète sans surpoids est également évocatrice.

INCIDENTALOME SURRÉNALIEN

Cinq pour cent des « incidentalomes » sont des phéochromocytomes. La recherche d'un phéochromocytome est donc systématique lors de l'exploration d'un incidentalome surrénalien, en raison du risque vital lors d'une crise aiguë d'un PH non diagnostiqué et laissé en place ou lors de la chirurgie non préparée de celui-ci [1]. Les patients sont en fait rarement totalement asymptomatiques ; l'HTA est présente dans la grande majorité des cas.

PARAGANGLIOMES PARASYMPATHIQUES DE LA TÊTE ET DU COU

La présentation clinique est totalement différente. Il n'y a pas en règle de sécrétion de catécholamines. Ces tumeurs sont découvertes sur des symptômes de compression tumorale (tuméfaction cervicale, acouphènes, hypoacousie…)

MALADIE GÉNÉTIQUE, PHÉOCHROMOCYTOMES ET PARAGANGLIOMES FAMILIAUX

Dans tous les cas, il faut rechercher des signes de phacomatose (maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de von Recklin-

ghausen), de néoplasie endocrinienne multiple (NEM de type 2), de paragangliomes/phéochromocytomes chez le patient ou dans sa famille. Trente pour cent des paragangliomes/phéochromocytomes sont génétiquement déterminés.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique est celui de phéochromocytome ou de paragangliome sympathique fonctionnel. Il repose sur la mise en évidence d'une hypersécrétion de catécholamines, classiquement par la mesure de leurs produits de dégradation (méta- et normétanéphrines). Cette hypersécrétion est maximale au décours immédiat d'une crise paroxystique.

• La mesure des dérivés métoxylés urinaires des 24 heures (normétanéphrines et métanéphrines) rapportée à la créatininurie des 24 heures (recueil des urines sur acide) : excellentes sensibilité et spécificité.

• Le dosage des métanéphrines libres plasmatiques a une valeur diagnostique équivalente aux dosages urinaires.

• Catécholamines sanguines et urinaires : sensibilité plus faible.

• Une augmentation du taux plasmatique de la chromogranine A est fréquente mais peu spécifique.

Le diagnostic peut être orienté par la présence d'un diabète, d'une polyglobulie ou encore d'une hypokaliémie par hyperaldostéronisme (secondaire à la stimulation du système rénine-angiotensine).

Il faut également doser la calcémie et la calcitonine (NEM-2)

DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE

Il est envisagé une fois le diagnostic biologique établi.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne est l'examen de référence pour la recherche de phéochromocytome/paragangliome sympathique. La densité spontanée des phéochromocytomes est supérieure à 10 UH ; la tumeur est très vascularisée, rehaussée de façon hétérogène avec des plages de nécrose intratumorales ± calcifications. La TDM recherche des métastases évocatrices de malignité, mais aussi une autre localisation de phéochromocytomes/paragangliomes dans un contexte de prédisposition génétique. L'IRM, si elle est réalisée, met en évidence la tumeur caractérisée par un hypersignal en T2.

La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) (± couplée à la TDM), si elle est positive, confirme le diagnostic et recherche des fixations ectopiques, multiples ou métastatiques. Elle est négative dans 10 p. 100 des cas.

L'examen à réaliser pour les paragangliomes de la tête et du cou est une angio-IRM cervicale et de la base du crâne.

Une scintigraphie à l'octréotide (radio-isotope analogue de la somatostatine) ± couplée à une TDM est effectuée si la scintigraphie à la MIBG négative.

La TEP marquée à la ^{18}F-dopa pourrait avoir une meilleure sensibilité.

FORMES CLINIQUES

PHÉOCHROMOCYTOMES/PARAGANGLIOMES MALINS

Ils représentent 10 p. 100 de l'ensemble des PH/PGL. Les paraglangliomes thoraco-abdomino-pelviens sont malins dans 30 p. 100 des cas. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire ne permet pas de distinguer les tumeurs malignes ou bénignes. Le diagnostic de malignité repose sur l'invasion ganglionnaire locale et la présence de métastases, qui peuvent survenir plusieurs années après la résection. Tout phéochromocytome/paragangliome doit être considéré comme potentiellement malin et surveillé à long terme.

GÉNÉTIQUE DES PHÉOCHROMOCYTOMES/ PARAGANGLIOMES

Trente pour cent des phéochromocytomes/paragangliomes sont génétiquement déterminés. Dix gènes de susceptibilité sont actuellement reconnus : les gènes *SDHx*, sous-unités (ou co-facteur) de l'enzyme mitochondriale succinate déshydrogénase (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, [*SDHAF2*]), plus rarement les gènes *TMEM127* et *MAX*, et ceux des phacomatoses et NEM2 (*VHL*, *NF1* et *RET*). Douze pour cent des patients ayant une présentation apparemment sporadique sont porteurs d'une mutation.

Tout patient porteur d'un phéochromocytome ou un paragangliome, quels que soient son âge et son type de tumeur, doit se voir proposer un test génétique [4].

La positivité du test génétique modifie la prise en charge et la surveillance du patient et permet un dépistage génétique pour les

membres de sa famille. Par exemple, une mutation de *SDHB* est associée à un fort risque de malignité et à un mauvais pronostic [3].

TRAITEMENT

Il est chirurgical. Une préparation médicale est nécessaire dans la plupart des cas : hyperhydratation et alphabloquants, puis bêtabloquants ou inhibiteurs calciques seuls. L'équipe chirurgicale et anesthésique doit être entraînée à la chirurgie des PH/PGL.

Dans les formes malignes, le traitement chirurgical est complété par une chimiothérapie, des traitements locorégionaux ou un traitement par radiothérapie métabolique (MIBG/octréotide)

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Bardet et al. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. Exploration et prise en charge des incidentalomes surrénaliens, 2008 (http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/incidentalomes_consensus_sfe08.pdf).
2. Gimenez-Roqueplo AP. PGL.NET et conseil scientifique du groupe des tumeurs endocrines (GTE). Le syndrome paragangliome/phéochromocytome héréditaire, 2006 (http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/1dLivret_PGL_hereditaire.pdf).
3. Kirmani S, Young WF. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes, 2012 (fulltext pubmed PMID: 20301715).
4. Réseau oncogénétique tumeurs endocrines rares, GTE-RENATEN-INCA COMETE Arbre décisionnel, étude génétique, paragangliomes et phéochromocytomes, 2011 (http://www.sfendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/GTE_Ren_Ten/2e%20arbre.pgd_pheo_12_2011.pdf).

Chapitre 92

Hyperaldostéronisme primaire

Laure Cazabat

L'hyperminéralocorticisme, en particulier l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), est la cause d'hypertension artérielle (HTA) secondaire la plus fréquente (5 p. 100 des patients hypertendus). C'est une cause d'HTA potentiellement curable.

PATHOLOGIE

Les hyperminéralocorticismes primaires sont définis par la triade : HTA, hypokaliémie et rénine basse. La très grande majorité est l'HAP. Trois stéroïdes se lient avec une forte affinité au récepteur minéralocorticoïde du tube contourné distal (réabsorption du Na^+ et sécrétion du K^+ ; la rétention sodée induit une HTA et inhibe la sécrétion de rénine) :

— l'*aldostérone*, sécrétée par la zone glomérulée du cortex surrénalien sous la dépendance du système rénine-angiotensine (stimulé par la baisse de la volémie totale [ou efficace], la déplétion sodée, la diminution du débit sanguin rénal). La rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine I, qui est transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion ; l'angiotensine II stimule directement la sécrétion d'aldostérone. L'hyperkaliémie stimule également sa sécrétion (inhibée par l'hypokaliémie). L'ACTH stimule sa sécrétion de façon modérée et transitoire ;

— le *cortisol,* mais son action est inhibée au niveau rénal par la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 ($11\beta\text{-HSD}_2$) qui transforme le cortisol en cortisone inactive. Cette enzyme est inhibée par la glycyrrhizine (réglisse) ; elle peut aussi être saturée en cas d'hyper-

corticisme sévère (pseudo-hyperaldostéronismes primaires : HTA, hypokaliémie et rénine basse, mais aldostérone basse) ;

— la *désoxycorticostérone* (DOC), précurseur stéroïdien avec un effet minéralocorticoïde puissant. Elle est rarement sécrétée par des tumeurs corticosurrénaliennes ; elle s'accumule en cas de traitement d'un hypercorticisme par la Métopirone® (pseudo-hyperaldostéronisme primaire).

Les causes d'hyperaldostéronismes « secondaires » sont les causes d'élévation de la rénine.

Les causes d'HAP sont l'*adénome de Conn* (unilatéral) et l'*hyperplasie bilatérale idiopathique des surrénales.* L'adénome de Conn est la forme généralement curable d'HAP. C'est une petite tumeur bénigne, inférieure à 20 mm et sécrétant exclusivement de l'aldostérone. Une atteinte bilatérale conduit au seul traitement médical.

INDICATIONS À RECHERCHER UN HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

À la découverte d'une HTA, l'exploration systématique initiale comporte un dosage de la kaliémie sans garrot. La présence d'une hypokaliémie (par pertes urinaires) conduit à rechercher un HAP. L'hypokaliémie n'est présente que dans la moitié des cas ; une hypertension artérielle sévère et/ou résistante aux traitements, même en l'absence d'hypokaliémie, doit faire rechercher une HAP.

L'âge jeune, inférieur à 30 ans, la survenue d'un événement cardiovasculaire avant 40 ans ou d'antécédent familial d'HTA précoce sont également des indications [3].

Dans le cas d'un incidentalome surrénalien, seuls une mesure de la pression artérielle et un dosage de la kaliémie sont systématiques ; en fonction de ces résultats, les dosages hormonaux à la recherche d'une HAP sont complétés ou non. En effet, seulement 1 p. 100 des « incidentalomes » sont des adénomes de Conn.

DIAGNOSTIC POSITIF

L'HAP est associé biologiquement à une activité rénine plasmatique basse et à une aldostérone élevée ou dans la norme. Chez les patients avec hypokaliémie ou HTA sévère/résistante aux traitements, il est

recommandé de doser et de réaliser le rapport aldostéronémie/activité rénine plasmatique (ARP). Ce rapport permet de diminuer la variabilité par rapport à l'apport sodé, la position du patient et son âge. Les normes sont dépendantes des laboratoires (20 à 50 ng/dl) [1, 3].

En revanche, les dosages de l'ARP et de l'aldostérone doivent être réalisés après arrêt des traitements modifiant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) : diurétiques et autres hypertenseurs (sauf centraux, alphabloquants ou inhibiteurs calciques) doivent être interrompus 2 semaines avant les dosages ; pour la spironolactone, l'épléránone et l'aliskirène, l'arrêt nécessaire est de 6 semaines. [2, 3].

D'après ls recommandations de l'Endocrine Society [3], si le rapport aldostérone/ARP est pathologique, il faut confirmer l'HAP par l'un des quatre tests de freinage :

— test de surcharge en sel oral ou intraveineux ;
— test oral à la fludrocortisone ou au captopril.

L'absence de freinage au test réalisé confirme le diagnostic d'HAP.

La réalisation systématique de ces tests est discutable en pratique si le diagnostic clinique et hormonal est franc, et non réalisable chez des patients avec HTA sévère non contrôlée [2]. Le plus souvent, les HAP qui répondent à ces tests sont des hyperplasies bilatérales non curables chirurgicalement ; seuls les rares adénomes « répondeurs » ne sont pas détectés par ces recommandations. Ces dernières ont pour but de cibler les patients curables chirurgicalement.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE

La tomodensitométrie des surrénales est le premier examen à pratiquer après le diagnostic de l'HAP. On s'attache à décrire de façon précise les deux surrénales :

— présence d'un nodule hypodense ?
— densité spontanée ?
— taille inférieure à 20 mm ?
— aspect d'hyperplasie ?
— aspect de la surrénale controlatérale ?

Le problème est que, même dans le cas d'un nodule bien visible sur une surrénale avec surrénale controlatérale considérée comme normale, il peut toujours s'agir d'une sécrétion bilatérale. Aussi, dès qu'une chirurgie est envisagée, le diagnostic de sécrétion unilatérale nécessite la réalisation d'un cathétérisme veineux surrénalien (CVS). Le CVS est délicat et nécessite un radiologue interventionniste

expert. Il faut obtenir de façon simultanée des prélèvements dans les deux sites surrénaliens et en veine périphérique avec, pour chacun, le dosage de cortisol (F) et d'aldostérone (A). Un différentiel entre les rapports A/F d'au moins 3 ou 5 entre les deux côtés confirme l'atteinte unilatérale [1].

FORMES FAMILIALES

Elles sont rares (moins de 4 p. 100 des HAP). Trois formes sont connues :

— l'hyperaldostéronisme familial de type 1 (FH1) : HAP suppressible par les glucocorticoïdes (moins de 1 p. 100 des HAP). Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante avec présence d'un gène hybride codant l'aldostérone synthéase (CYP11β2), mais sous le contrôle du promoteur de la CYP11β1 et donc de l'ACTH (traitement : dexaméthasone).

— l'hyperaldostéronisme familial de type 2 (FH2) : présentation clinique classique, de transmission autosomique dominante, mais le gène responsable n'est pas connu (3 p. 100 des HAP).

— l'hyperaldostéronisme familial de type 3 (FH3) : de transmission autosomique dominante, avec présentation clinique très sévère pouvant conduire à la surrénalectomie bilatérale pour contrôler l'HTA et la kaliémie. Elle est liée à des mutations du gène *KCNJ5* et à un canal potassique membranaire (moins de 1 p. 100 des HAP) [4].

TRAITEMENT

Les objectifs thérapeutiques sont la correction de l'hypokaliémie et de l'HTA.

TRAITEMENT DE L'ADÉNOME DE CONN

La chirurgie permet une guérison de l'HTA dans 50 p. 100 des cas et une amélioration de l'équilibre dans 35 p. 100. Le diagnostic d'un adénome de Conn ne conduit pas toujours à la chirurgie. En effet, le terrain du patient, l'ancienneté de l'hypertension artérielle, son contrôle ou non par les thérapeutiques actuelles et le choix du patient conduisent fréquemment à poursuivre un traitement médical [1].

TRAITEMENT DE L'HYPERPLASIE BILATÉRALE DES SURRÉNALES

Dans ce cas, le traitement est toujours médical. Le traitement médical de choix est un agoniste du récepteur des minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone). Mais la spironolactone est rarement bien tolérée aux doses supérieures à 50 mg/j ; elle est anti-androgène et mal tolérée chez les hommes. L'éplérénone ne semble pas être mieux tolérée. Si le traitement est insuffisant, il faut alors y associer des anti-hypertenseurs non spécifiques [1].

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primaryaldosteronism. Orphanet J Rare Dis, 2010, *5* : 10.1186/1750-1172-5-9.
2. Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. Eur J Endocrinol, 2010, *162 :* 435-438.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008, *93* : 3266-3281.
4. Mulatero P, Tizzani D, Viola A et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism : the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TOrino-GENetic forms). Hypertension, 2011, *58* : 797-803.

Chapitre 93

Porphyries

Hervé Puy, Laurent Gouya
et Jean-Charles Deybach

Les porphyries sont des maladies monogéniques et autosomiques liées, chacune, à un déficit de l'une des enzymes de la biosynthèse de l'hème. Ce déficit entraîne l'accumulation et l'excrétion accrue des porphyrines et/ou de leurs précurseurs : l'acide δ-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG). Deux classifications coexistent : l'une, fondée sur le tissu dans lequel prédomine le déficit, distingue les porphyries érytropoïétiques et les porphyries hépatiques. L'autre, clinique, distingue les porphyries avec photodermatose et les porphyries avec symptomatologie aiguë algique et neurologique. Ces dernières sont au nombre de trois :

— porphyrie aiguë intermittente (PAI) ;
— coproporphyrie héréditaire (CH) ;
— porphyrie variegata (PV).

Seule la coproporphyrie héréditaire et, plus encore, la porphyrie variegata peuvent présenter, en plus, une symptomatologie cutanée très similaire à celle de la porphyrie cutanée.

CRISE DE PORPHYRIE AIGUË

Il s'agit le plus souvent d'une jeune femme (80 p. 100 des cas) qui se plaint de douleurs abdominales intenses, diffuses, sans localisation prédominante, volontiers associées à des douleurs lombaires ou à des irradiations vers les cuisses ; les nausées et vomissements sont très fréquents, la constipation habituelle. À l'interrogatoire la patiente est asthénique, insomniaque et souvent en période prémenstruelle. Des

signes indirects inconstants de type myalgie, tachycardie et hypertension artérielle peuvent être retrouvés. Cette crise douloureuse abdominale est souvent associée à des anomalies relevant de la psychiatrie : anxiété, irritabilité, émotivité, dépression, état confusionnel, désorientation, délire.

Hormis un météorisme abdominal, l'examen clinique et l'imagerie de l'abdomen se révèleront normaux. La notion d'une coloration franchement anormale des urines (brun-rouge « porto ») doit faire évoquer le diagnostic de porphyrie aiguë. Toutefois cet élément fait souvent défaut car la coloration anormale n'apparaît que 30 minutes après l'émission des urines exposées à la lumière.

À ce stade, il est capital de faire préciser la nature des médicaments utilisés récemment (*voir* la liste sur www.porphyries.net), la prise de contraceptifs hormonaux, mais aussi de rechercher un épisode infectieux même discret, un choc affectif ou l'instauration d'un régime hypocalorique, autant d'éléments favorisant, voire déclenchant, la survenue d'une crise aiguë.

Le diagnostic posé, l'évolution spontanée de la crise aiguë est le plus souvent favorable, et ce d'autant plus vite que la cause déclenchante a été supprimée et un traitement approprié instauré.

En l'absence de diagnostic, l'orientation malencontreuse des patients vers la psychiatrie ou la chirurgie (cœlioscopie exploratrice), voire la simple utilisation de certains antalgiques peuvent entraîner l'apparition de complications redoutables témoignant de l'atteinte du système nerveux périphérique et/ou central. Les paralysies constituent le trait dominant de ces complications, qu'il s'agisse de parésies discrètes d'un petit groupe musculaire (tels les extenseurs des doigts centraux de la main) ou de paralysies ascendantes flasques des membres. Toute atteinte du système nerveux implique l'hospitalisation en service de soins continus, voire de réanimation, car il faut craindre la complication majeure qu'est la paralysie respiratoire. Les crises convulsives ne sont pas rares, souvent liées à une hyponatrémie évoquant un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Sur le plan biologique, les crises aiguës de porphyrie sont caractérisées par une élévation importante pathognomonique des précurseurs : l'acide δ-aminolévulinique (ALA) et, surtout, le porphobilinogène (PBG) dans les urines.

CONDUITE À TENIR

En urgence

Affirmer la crise de porphyrie par la recherche simple et rapide d'une élévation dans les urines des précurseurs, ALA et PBG (à cette

étape, le dosage des porphyrines urinaires est inutile). Si les précurseurs sont normaux, il ne s'agit pas d'une crise de porphyrie aiguë et il faut rechercher une autre cause. Si les précurseurs sont très élevés (supérieurs à 10-15 N) la crise aiguë de porphyrie est certaine.

Rechercher et éliminer une cause déclenchante

Les médicaments porphyrinogéniques, l'alcool, la dénutrition, un syndrome infectieux ou inflammatoire, un stress psychosocial majeur peuvent être à l'origine de la maladie.

Traitement d'urgence

• *Traitement symptomatique* :
— antalgique morphinique (morphine : une injection sous-cutanée toutes les 4 heures jusqu'à sédation de la douleur), mais pas le tramadol ;
— neuroleptique sédatif (chlorpromazine : 50 à 100 mg/24 h) ;
— en cas de vomissements : ondansétron (Zophren®), une ampoule en intraveineuse lente.
• *Traitement spécifique* :
— apport glucidique important : 300 à 400 g de glucose par jour sous contrôle strict du ionogramme sanguin et insuline en rapport ;
— hème arginate (Normosang® : 3-4 mg/kg/j pendant 4 j) ; la prescription d'un traitement par l'hème-arginate doit être entrepris sous l'unique condition d'une confirmation biologique de la crise (dosage urinaire de l'ALA et du PBG).

À distance de la crise

Il convient de préciser le type de porphyrie (porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrie héréditaire, porphyrie variegata) par un dosage enzymatique spécifique et une investigation génétique moléculaire.

Effectuer une enquête familiale

Elle est enzymatique et moléculaire, permettant de dépister les sujets porteurs de l'anomalie génétique afin de mettre en place une prévention efficace : hygiène de vie, suppression de régimes hypocaloriques intempestifs, éviction de thérapeutiques iatrogéniques (*voir* la liste sur les sites www.porphyrie.net et www.drugs-porphyria.org), éviter autant que possible les stress importants.

PORPHYRIES CUTANÉES

Les porphyries cutanées se caractérisent par des atteintes cutanées spécifiques limitées aux zones exposées au soleil (photodermatoses). Il existe deux groupes de porphyries cutanées : les *porphyries bulleuses* et la *protoporphyrie érythropoïétique* à manifestation essentiellement photo-algique. Toutes ces manifestations sont dues à l'accumulation de porphyrines et non des précurseurs. Leur diagnostic différentiel repose sur des arguments cliniques et sur le profil d'excrétion des porphyrines dans les urines, les selles et le sang. Ces porphyries cutanées bénéficient, en plus de leur traitement spécifique, d'une prise en charge symptomatique fondée sur la limitation des expositions solaires et le recours aux crèmes « écran total » (indice > 50).

PORPHYRIES BULLEUSES

Les lésions cutanées des porphyries mixtes (coproporphyrie héréditaire, porphyrie variegata) et de la porphyrie cutanée tardive (PCT) sont très similaires. La PCT, due à un déficit en urodécarboxylase, est la porphyrie la plus fréquente. Il en existe deux formes principales :

— la *porphyrie cutanée familiale* (20 p. 100 des cas) où le déficit enzymatique est ubiquitaire, permettant de mener à bien les enquêtes familiales par dosage enzymatique ou par recherche de mutations ;

— la *porphyrie cutanée sporadique* (80 p. 100 des cas), où le déficit est limité au foie.

Cliniquement, les lésions bulleuses affectent essentiellement le dos des mains, la face, le cou. Elles laissent place à des lésions cicatricielles atrophiques hypo- ou hyperpigmentées. La fragilité mécanique cutanée est constante, un traumatisme minime conduisant à une érosion superficielle puis à une croûte. Des papules blanches de type « grain de mil » peuvent apparaître, elles signent en général une évolution favorable de la maladie. Enfin, une hypertrichose malaire est souvent observée, pouvant s'étendre au niveau des oreilles et des bras. L'apparition d'un teint hâlé de type hémochromatosique est fréquente en cas de surcharge martiale associée.

Conduite à tenir

• Affirmer le diagnostic : le profil d'excrétion des porphyrines dans le sang, les selles et les urines oriente le diagnostic différentiel entre porphyrie cutanée tardive, coproporphyrie héréditaire et porphyrie variegata. La mesure de l'activité urodécarboxylase érythrocytaire dif-

férencie les formes sporadique (activité normale) ou familiale (activité déficitaire) de porphyrie cutanée tardive.

• Pratiquer un bilan hépatique et sérologique standard ainsi qu'un bilan martial complet.

• Éliminer les facteurs déclenchants : alcool, œstrogènes, médicaments porphyrinogéniques, hépatites (VHB, VHC), infection par le VIH et surcharge en fer.

• Le *traitement symptomatique* consiste à éviter les microtraumatismes et l'exposition prolongée au soleil, à prendre en charge les pathologies infectieuses intercurrentes et à vérifier l'éviction des causes déclenchantes (alcool, médicaments…).

• Le *traitement étiopathogénique* repose :

— soit sur une série de 6 saignées (250 ml pour les femmes, 300 ml pour les hommes), espacées de 10 à 12 jours, que le fer sérique soit élevé ou non ;

— soit sur la prise pendant 4 à 6 mois de très faibles doses de chloroquine (en règle 200 mg/sem en deux prises).

Dans les deux cas, une très nette amélioration est obtenue après 3 à 4 mois, elle est vérifiée biologiquement par un contrôle régulier (tous les 3 mois) du taux d'uroporphyrine urinaire et/ou des porphyrines plasmatiques.

PORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE CONGÉNITALE (MALADIE DE GÜNTHER)

Seule porphyrie de transmission récessive, elle se caractérise par l'apparition, dès les premiers mois de la vie, d'urines rouges, d'une photosensibilité extrême avec des éruptions bulleuses ou vésiculaires sur les parties découvertes. La répétition de ces éruptions entraîne souvent des déformations, des rétractions, voire des mutilations sévères (oreilles, doigts, paupières). D'autres signes évocateurs sont souvent retrouvés : hypertrichose, érythrodontie, mélanodermie, splénomégalie. L'évolution est marquée par l'apparition de poussées hémolytiques pouvant conduire, par hyperplasie médullaire compensatrice, à des fractures spontanées.

Sur le plan biologique, une anémie hémolytique est fréquemment retrouvée, la présence en quantité très importante d'isomère I d'uro- et de coproporphyrines dans les urines est pathognomonique. La mise en évidence d'une activité résiduelle effondrée en uroporphyrine III co-synthétase érythrocytaire ou de mutation sur le gène codant cette enzyme signe la maladie.

Le traitement symptomatique repose sur l'éviction solaire, la limitation des traumatismes des téguments, une asepsie cutanée rigoureuse et les transfusions de culots globulaires et/ou la splénectomie lors

d'épisodes hémolytiques. La greffe de moelle osseuse demeure le traitement étiopathogénique de choix.

PORPHYRIE PHOTO-ALGIQUE : PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

Habituellement, il s'agit d'un enfant de 4 à 6 ans qui présente une photosensibilité de type « urticaire solaire » avec sensation de brûlure intense et de prurit sur les parties découvertes après exposition au soleil. Cette maladie peut se compliquer, à l'âge adulte, de lithiase biliaire avec des calculs constitués de protoporphyrine. Très rarement (moins de 2 p. 100 des cas) se développe une insuffisance hépatocellulaire aiguë de type cholangite rétrograde dont l'évolution peut être dramatique. Le diagnostic est établi par l'élévation importante (supérieure à 10 N) de la protoporphyrine érythrocytaire et fécale. Les porphyrines urinaires sont normales. L'enzyme déficitaire est la ferrochélatase dont on mesure l'activité dans les lymphocytes et, dans de plus rares cas, d'un gain de fonction de l'ALA synthétase érythroïde (protoporphyrie dominante liée à l'X). Une évaluation et un suivi de la fonction hépatique sont nécessaires. L'administration de β-carotène per os peut améliorer la tolérance au soleil de même que l'administration sous-cutanée d'analogue de la MSH (afamélanotide, en attente d'AMM européen). La transplantation hépatique reste la dernière ressource thérapeutique dans les rares cas de lésions hépatiques irréversibles.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias, Lancet, 2010, *375* : 924-937.

Centre français des porphyries : Pr Jean-Charles Deybach et Hervé Puy, hôpital Louis-Mourier, 178 rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex. Tél. : 01 47 60 63 34. Fax : 01 47 60 67 03 (permanence téléphonique 24 h/24).

Sites internet :
— www.porphyrie.net
— www.porphyria-europe.com
— www.drugs-porphyria.org

Chapitre 94

Hémochromatose

Philippe Sogni

L'hémochromatose est une maladie héréditaire autosomique récessive. Elle est due le plus souvent à la mutation homozygote C282Y du gène *HFE*, responsable d'un déficit en hepcidine qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer et du relargage du fer par les macrophages. La fréquence en France est de l'ordre de 0,3 p. 100, mais très variable suivant l'origine ethnique des ascendants (surtout Europe du Nord et de l'Ouest). La pénétrance de la maladie est également très variable, estimée à environ 30 p. 100 chez l'homme et à moins de 10 p. 100 chez la femme. L'expression de la maladie est déterminée par la présence de co-facteurs acquis (alcool, syndrome métabolique, hépatites virales chroniques) ou génétiques. D'autres mutations beaucoup plus rares, par exemple du gène de l'hepcidine ou de la ferroportine, peuvent également entraîner une surcharge en fer pathologique.

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL (Figure 94-1)

Une surcharge hépatique en fer se définit comme une augmentation du fer intrahépatique (ou comme la nécessité de pratiquer des saignées pour normaliser le bilan martial). L'index hépatique en fer est habituellement supérieur ou égal à 2 (fer intrahépatique en µmol/g de foie sec/âge en année) et les saignées doivent retirer plus de 4 g de fer (à un rythme de 500 ml/sem, en sachant que 500 ml de sang contiennent 250 mg de fer). La biopsie hépatique permet d'apprécier l'existence d'une fibrose, voire d'une cirrhose. En dehors de la quantification du fer intrahépatique,

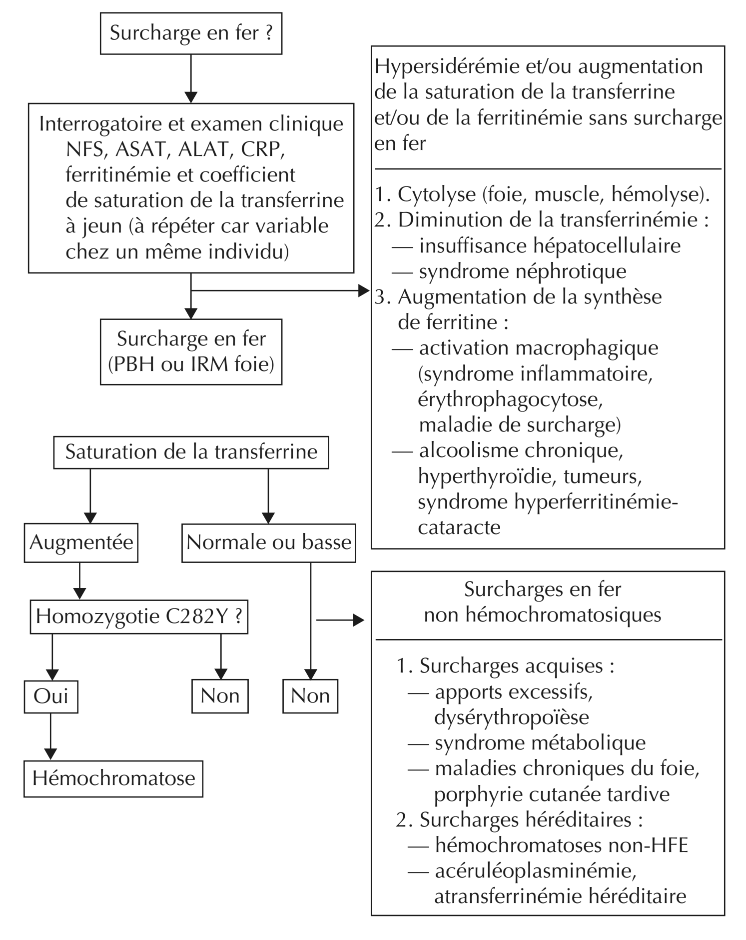


Figure 94-1 **Algorithme pour le diagnostic d'hémochromatose.** ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CRP : protéine C réactive ; NFS : numération-formule sanguine ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

elle affirme la surcharge en fer par la coloration de Perls en montrant un marquage hépatocytaire prédominant dans la région périportale. La coloration de Perls peut également objectiver des nodules dépourvus de fer à risque élevé de carcinome hépatocellulaire. La biopsie hépatique n'est pas indispensable en cas d'hémochromatose homozygote en

l'absence d'hépatomégalie, si les transaminases sont normales et si la ferritinémie est inférieure à 1 000 ng/ml. En cas d'hémochromatose, il existe une corrélation entre le taux de ferritinémie et la concentration intrahépatique en fer mesurée sur la biopsie hépatique ou à l'IRM. À l'inverse, dans d'autres pathologies comme le syndrome métabolique, l'hyperferritinémie fréquemment constatée n'est pas associée à une augmentation de la concentration intrahépatique en fer.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Actuellement, le diagnostic doit être évoqué sur des signes précoces :

— asthénie chronique inexpliquée (physique, psychique, sexuelle) ;

— atteinte ostéo-articulaire : volontiers révélatrice, elle est la cause la plus fréquente d'altération de la qualité de vie.

L'atteinte la plus caractéristique est l'arthrite chronique touchant les 2e et 3e métacarpophalangiennes (poignée de main douloureuse), d'autres articulations peuvent être touchées (interphalangiennes proximales, poignets, hanches ou genoux). Les crises de pseudo-goutte (chondrocalcinose) sont également très évocatrices. Radiologiquement, les signes les plus fréquents sont l'arthropathie sous-chondrale et la chondrocalcinose. L'ostéoporose est fréquente et systématiquement recherchée.

Les signes tardifs témoignent habituellement d'une surcharge importante en fer et sont responsables de la surmortalité :

— *manifestations hépatiques* : au début paucisymptomatique, l'hépatomégalie clinique est longtemps isolée. L'augmentation des transaminases est inférieure à 3 fois la normale. La maladie hépatique est souvent symptomatique lorsqu'il existe une pathologie associée (alcool, virus de l'hépatite C) ou lorsque se développe un carcinome hépatocellulaire. Le risque de carcinome hépatocellulaire est très élevé en cas de cirrhose et représente la première cause de surmortalité. Ce risque est particulièrement élevé chez les patients cirrhotiques avec nodules hépatiques dépourvus en fer ;

— *syndrome endocrinien* : tardif, diabète souvent insulino-dépendant et hypogonadisme hypogonadotrope ;

— *syndrome cardiaque* ; souvent infraclinique, avec signes ECG (aplatissement, voire inversion de l'onde T), ou échographique (cardiomyopathie non obstructive dilatée), puis troubles du rythme ;

— *signes cutanéophanériens* : mélanodermie surtout sur les zones d'exposition solaire et les cicatrices, ichtyose, koïlonychie, diminution générale de la pilosité.

TRAITEMENT

Les saignées régulières sont la base du traitement curatif des surcharges en fer, quel que soit le statut génétique du malade. Le traitement initial débute par une saignée hebdomadaire de 300 à 500 ml. La durée de cette phase initiale dépend de l'intensité de la surcharge, la ferritinémie étant le meilleur marqueur pour suivre la déplétion en fer. Le but est d'obtenir une ferritinémie inférieure ou égale à 50 ng/ml sans anémie. La phase d'entretien doit être poursuivie à vie pour maintenir ces critères biologiques. Ces saignées peuvent se faire dans le cadre d'un don de sang s'il n'existe pas, par ailleurs, de contre-indication à celui-ci. L'atteinte hépatique et la cardiopathie régressent bien sous traitement, mais le risque de carcinome hépatocellulaire persiste en cas de cirrhose. En revanche, le syndrome endocrinien et les manifestations articulaires sont peu améliorés. Un traitement chélateur par déféroxamine (Desféral® : par exemple 20 à 40 mg/kg/j SC continu 5 j/7) peut être associé en cas de mauvaise tolérance des saignées ou de cardiopathie associée. Les traitements chélateurs per os type déférasirox ou défériprone n'ont pas l'AMM pour cette indication. La transplantation hépatique peut représenter le traitement des cirrhoses évoluées.

TRAITEMENTS ASSOCIÉS

Abstinence alcoolique, vaccination anti-VHB, prise en charge spécifique du diabète et de la cardiopathie, vitamine C contre-indiquée en cas d'atteinte cardiaque.

DIAGNOSTIC PRATIQUE

- Diagnostic du probant (*voir* Figure 94-1).
- Enquête familiale : effectuée chez les parents au premeir degré du probant par enquête génétique. Le probant doit prévenir ses parents de la nécessité de ce dépistage.
- La prescription d'un test génétique nécessite l'information et l'autorisation du patient pour être réalisée ainsi que l'explication du résultat.

Deux mutations du gène *HFE* sont recherchées : mutations majeure (C282Y) et mineure (H63D). La mutation homozygote C282Y est responsable de 95 p. 100 des hémochromatoses en France. Rare-

ment, une double hétérozygotie (C282Y/H63D) est en cause dont la pénétrance est très faible. Chez les patients hétérozygotes C282Y ou homozygotes H63D, des anomalies du bilan martial peuvent être notées, mais sans conséquence pathologique.

Chapitre 95

Carences vitaminiques (à l'exception de la vitamine B_{12})

Olivier Fain

Une vitamine est une substance organique sans valeur énergétique propre, indispensable à la vie et non synthétisée en quantités suffisantes par l'organisme ; elle est donc dépendante de l'alimentation. Il existe quatre vitamines liposolubles (A, D, E, K) et neuf vitamines hydrosolubles (B_1, B_2, PP, B_5, B_6, B_8, B_9, B_{12} et C). Aucun aliment ne contient toutes les vitamines en quantité suffisante pour couvrir tous les besoins. Une carence vitaminique peut survenir par insuffisance d'apport, par diminution de l'absorption, par augmentation des besoins et par interférence sur son métabolisme (Tableau 95-I). Les sujets principalement à risque de carence sont ceux qui ont une alimentation déséquilibrée, une malabsorption chronique, les personnes âgées, les alcooliques et les personnes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique.

De plus, une augmentation des besoins existe en cas de prématurité, au cours de la grossesse et de l'allaitement. La dialyse et les interactions médicamenteuses peuvent être des facteurs favorisants associés.

VITAMINES LIPOSOLUBLES : A, D, E ET K

CARENCE EN VITAMINE A

La carence en vitamine A est très fréquente dans les pays du tiers monde. Elle est la première cause de cécité chez l'enfant, qui est prin-

Tableau 95-I **Étiologie, conséquence et traitement des carences vitaminiques.**

Carence	Facteurs de risque de carence	Manifestations cliniques et biologiques	Traitement curatif
Vitamine A	Malabsorption	Héméralopie, atteinte cornéenne, xérose, xérophtalmie, phrynodermie	Vitamine A : 5 000 à 10 000 U/j pendant 1 mois *Ou* 50 000 à 100 000 U pendant 10 jours IM si malabsorption
Vitamine D	Sujets âgés Malabsorption Absence d'exposition solaire	Rachitisme (enfant) Ostéomalacie (adulte) : douleurs osseuses, déficit musculaire proximal, hypocalcémie, hypophosphorémie, augmentation des phosphatases alcalines	Vitamine D : 4 500 UI/j pendant 3 mois *Ou* 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois, puis 1 fois par mois
Vitamine K	Malabsorption Antibiothérapie prolongée	Syndrome hémorragique : diminution du TP, augmentation du TCK, baisse des facteurs II, VII, IX et X	Vitamine K : 10 à 20 mg/j parentérale
Vitamine B_1 (béri-béri)	Carence d'apport Malabsorption Alcoolisme Apports de glucose à 5 p. 100	Neuropathie périphérique Encéphalopathie de Gayet-Wernicke Insuffisance cardiaque	Vitamine B_1 – polynévrite : 100 à 500 mg/j pendant 3 mois – encéphalopathie et insuffisance cardiaque : 500 à 1 000 mg/j IV, puis relais per os

(suite)

Tableau 95-I (*suite*).

Carence	**Facteurs de risque de carence**	**Manifestations cliniques et biologiques**	**Traitement curatif**
Vitamine B_3 ou PP (Pellagre)	Carence d'apport Alcoolisme Malabsorption Interactions médicamenteuses	Dermite Diarrhée (+ stomatite + gastrite) Démence	Nicotinamide : 300 à 500 mg/j pendant 1 mois
Acide folique (B_9)	Carence d'apport Sujets âgés Alcoolisme Interactions médicamenteuses	Anémie macrocytaire arégénérative Neuropathie périphérique	Acide folique : 10 à 20 mg/j pendant 1 mois
Vitamine B_{12}	Malabsorption Maladie de Biermer Atteinte iléale	Anémie macrocytaire arégénérative Sclérose combinée de la moelle	Vitamine B_{12} : 1 000 µg/j IM pendant 10 jours, puis 1 000 µg/mois à vie
Vitamine C (scorbut)	Carence d'apport (fruits, légumes) Malabsorption	Gingivite hypertrophique et hémorragique Syndrome hémorragique Arthromyalgies	Vitamine C : 1 à 2 g/j pendant 15 jours

TCK : temps de céphaline-kaolin ; TP : temps de prothrombine.

cipalement touché avant l'âge de 6 ans, du fait d'une carence d'apport. Dans les pays industrialisés, elle survient essentiellement dans le cadre de malabsorption chronique à cause d'une pathologie hépatique (anomalies des voies biliaires, cirrhose), d'une pathologie pancréatique (pancréatite, mucoviscidose) et de toutes les affections responsables de diarrhée chronique. Vingt pour cent des alcooliques chroniques sont carencés en vitamine A. Quinze pour cent des enfants (Val-de-Marne, 1988) et 40 p. 100 des adultes consomment moins des deux tiers des apports journaliers conseillés (6 mg de β-carotène par jour).

La vitamine A a un rôle majeur dans la vision et notamment l'adaptation à l'obscurité. Elle interfère dans la synthèse et le métabolisme d'un pigment photosensible : la rhodopsine. Par ailleurs, elle a une action sur la différenciation cellulaire des tissus épithéliaux dont on connaît le rôle dans la sécrétion de mucus et la kératinisation.

L'origine de la vitamine A est animale pour le rétinol : foie (huile de foie de poisson), beurre, lait, œufs, fromages et végétale (légumes et fruits) pour le β-carotène. Les apports journaliers conseillés sont entre 700 et 900 µg chez l'adulte.

L'absorption de la vitamine A se fait au niveau du jéjunum et de la partie haute de l'iléon et nécessite la présence de sels biliaires. Le stockage est à 90 p. 100 hépatique, l'excrétion est biliaire. La principale forme circulante est un complexe rétinol-*retinol-binding protein*-préalbumine.

Signes cliniques

• *Signes oculaires* : atteinte rétinienne (héméralopie, diminution de la vision crépusculaire), puis atteinte cornéenne : xérophtalmie responsable secondairement d'une opacification de la cornée, tâches de Bitot qui sont des débris cellulaires siégeant principalement au niveau de la conjonctive temporale, kératite ponctuée, kératomalacie (ramollissement, déformation de la cornée avec ulcération). Les complications infectieuses sont notables. Le risque de cécité est important par opacification de la cornée ou destruction du cristallin.

• Les autres manifestations cliniques sont la *sécheresse cutanée* (xérose) et la *phrynodermie* : éruption de papules folliculaires et kératosiques siégeant de façon symétrique sur les faces latérales et dorsales des bras et des jambes (la vitamine A ayant un effet antikératinisant).

Examens complémentaires et diagnostic

La mesure du taux sanguin de la vitamine A ou de ses dérivés est un mauvais indicateur du statut vitaminique car les perturbations apparaissent tardivement : diminution du rétinol plasmatique inférieur à 100 µm/l (N supérieure à 300 µm/l) et diminution de la *retinol-binding*

protein (RBP). La méthode de référence pour le diagnostic de carence (bien qu'elle ne soit pas pratiquée) est le dosage du rétinol hépatique.

CARENCE EN VITAMINE D

Dans les pays industrialisés, la supplémentation systématique des nourrissons a fait disparaître le rachitisme ; en revanche, les personnes âgées sont particulièrement à risque de développer cette carence, notamment dans les villes et en hiver (plus de 80 p. 100 des sujets âgés vivant en institution ont des concentrations sériques basses de vitamine D). Les facteurs à l'origine de ces carences en vitamine D sont : la diminution de la synthèse endogène par manque d'exposition solaire (pays peu ensoleillés, pigmentation de la peau, port de vêtements couvrants, en hiver, dans les villes, sujets âgés), la diminution des apports et l'augmentation des besoins (chez les femmes enceintes et les jeunes enfants), la diminution de l'absorption du fait d'une cholestase ou d'une pathologie digestive chronique et la diminution de la synthèse hépatique (insuffisance hépatocellulaire) ou rénale (insuffisance rénale chronique).

La vitamine D a un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique. Elle augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphore, permet la réabsorption phosphocalcique au niveau rénal, stimule les ostéoblastes [24,25-$(OH)_2$-vitamine D] et les ostéoclastes [1-25-$(OH)_2$-vitamine D].

Les principales sources alimentaires de vitamine D sont l'huile de foie de morue, les poissons gras et le jaune d'œuf. La synthèse cutanée représente plus de 50 p. 100 des besoins. Les apports journaliers conseillés sont de 15 µg et de 20 µg chez la personne âgée.

La carence en vitamine D est responsable du rachitisme chez l'enfant : déformation osseuse du crâne, du thorax et des membres, mais également troubles de la marche du fait d'une faiblesse musculaire proximale, voire convulsions par hypocalcémie.

Chez l'adulte, l'ostéomalacie est à l'origine de douleurs osseuses du bassin, du thorax puis du rachis, d'horaire mécanique. S'y associent également des douleurs et un déficit musculaire proximal. Les radiographies osseuses retrouvent une augmentation de la transparence osseuse, des tassements vertébraux biconcaves et des stries de Looser-Milkman qui correspondent à des fissures osseuses de 2 à 5 mm de large, perpendiculaires à la corticale et touchant préférentiellement le bassin et le fémur. Un déficit en 25-OH-vitamine D (inférieur à 30 ng/ml) augmente le risque fracturaire et diminue la fonction musculaire et augmente donc le risque de chute.

Examens complémentaires et diagnostic

Il existe une hypo- ou normocalcémie, une hypophosphorémie, une hypocalciurie, une augmentation des phosphatases alcalines d'origine

osseuse (normalité des 5'-nucléotidases) et une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie, qui aggrave la déminéralisation osseuse et majore l'hypophosphorémie. Le diagnostic de certitude est établi par le dosage de la 25-OH-vitamine D_3 plasmatique qui apprécie le mieux les réserves en vitamine D de l'organisme. La carence est définie pour des valeurs inférieures à 10 ng/ml, le déficit inférieur à 30 ng/ml (75 nmol/l). Les valeurs normales oscillent entre 30 et 80 ng/ml. Le dosage de la 1-25-$(OH)_2$-vitamine D plasmatique peut rester normal en cas de déplétion des réserves car le déficit en vitamine D stimule la sécrétion de PTH et donc de la 1α-hydroxylase rénale. La 1-25-$(OH)_2$-vitamine D ne diminue que dans l'insuffisance rénale chronique.

Traitement

La vitamine D_3 (cholécalciférol) est 3 fois plus efficace que la vitamine D_2 pour corriger les insuffisances et les carences. Le traitement curatif (en cas d'ostéomalacie) consiste à administrer 4 500 UI (1 000 UI = 0,025 mg) de vitamine D_3 par jour pendant 3 mois ou 1 ampoule de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois puis 1 fois par mois jusqu'à la normalisation du taux de 25-(OH)-vitamine D, par la suite un traitement préventif est repris soit 800 à 1 200 UI/j ou 1 ampoule de 100 000 UI tous les 3 mois. Un contrôle du taux de 25-(OH)-vitamine D est souhaitable 2 mois après le début du traitement avec un objectif supérieur à 30 ng/ml. La 1-25-OH-vitamine D doit être réservée à l'insuffisance rénale chronique ou à l'hyperparathyroïdie.

CARENCE EN VITAMINE E

La carence en vitamine E est rare. Dans les pays industrialisés, elle s'observe essentiellement : chez les prématurés, du fait de l'importance des besoins ; chez l'enfant, quand il existe une atrésie des voies biliaires, une mucoviscidose ; chez l'adulte, la carence est exceptionnelle et se constitue en 10 à 20 ans au cours des résections intestinales, voire de la maladie de Crohn.

La vitamine E a une action anti-oxydante et est impliquée dans la stabilisation des membranes, l'agrégation plaquettaire, l'hémolyse et l'activité enzymatique.

La vitamine E est présente dans les matières grasses végétales (huiles et margarines), les germes de céréale ainsi que dans les légumes verts et les œufs.

Après absorption intestinale, la vitamine E est stockée dans le foie, le tissu adipeux et les muscles. Les réserves sont importantes. L'éli-

mination est urinaire. Les apports journaliers conseillés sont de 4 à 18 mg d'acétate de DL-α-tocoférol (UI/j).

Signes cliniques

• *Hématologiques* : une anémie hémolytique est essentiellement décrite chez le prématuré.

• *Neurologiques* : ils associent une neuropathie périphérique à prédominance sensitive, le plus souvent de type axonal, des anomalies de la motricité oculaire, une ataxie spinocérébelleuse et une atteinte rétinienne responsable initialement d'anomalies à l'électrorétinogramme, puis ultérieurement d'une rétinite pigmentaire.

Examens complémentaires et diagnostic

Le diagnostic de carence en vitamine E peut être établi par le dosage de la vitamine E plasmatique dont les valeurs normales oscillent entre 7 et 15 mg/l. Il doit être calculé en fonction du dosage des lipoprotéines (valeur normale chez l'adulte supérieure à 0,8 mg/g de lipides).

Traitement

Dans l'anémie hémolytique du nouveau-né, 10 à 20 mg/kg/j d'acétate de DL-α-tocoférol sont nécessaires. Pour l'adulte, devant des manifestations neurologiques, 50 à 200 mg/kg/j d'α-tocoférol per os sont administrés ; en cas de malabsorption, la voie intramusculaire est à privilégier.

CARENCE EN VITAMINE K

La moitié des besoins de l'organisme en vitamine K est couverte par la synthèse réalisée par les bactéries intestinales. Le reste provient de l'alimentation. La carence a disparu dans les pays industrialisés du fait de la supplémentation systématique chez le nouveau-né. Chez l'adulte, toute pathologie digestive chronique entraînant une malabsorption peut aboutir à une carence (cholestase chronique, insuffisance pancréatique, mucoviscidose, maladie cœliaque, maladie de Crohn et résection intestinale). Les antibiothérapies prolongées diminuent la synthèse endogène par destruction de la flore intestinale.

La vitamine K permet la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation. Elle favorise, au niveau de l'hépatocyte, la transformation des précurseurs (PIVKA) en facteurs de la coagulation biologiquement actifs.

Les principales sources alimentaires de vitamine K sont les viandes et les légumes, notamment les choux, les épinards et les salades. La vitamine K d'origine alimentaire est absorbée au niveau du grêle proximal. La vitamine K, synthétisée par les bactéries intestinales, est absorbée au niveau du grêle et du côlon. L'absorption nécessite la formation de micelles. La vitamine K est stockée dans le foie et éliminée dans les selles et les urines sous forme de métabolites. Les apports journaliers conseillés sont de 90 à 120 µg de vitamine K par jour chez l'adulte.

Signes cliniques

La carence en vitamine K se traduit par un syndrome hémorragique : ecchymoses, hémorragies buccales, hémorragies digestives, hématomes musculaires et intestinaux intramuraux, voire hémorragies intracérébrales.

Examens complémentaires et diagnostic

Le taux de prothrombine est abaissé avec une diminution des facteurs II, VII, IX et X. Le temps de céphaline activée (TCA) est allongé. Le temps de thrombine et la fibrinémie sont normaux. La normalité du facteur V traduit l'absence d'insuffisance hépatocellulaire si l'hypovitaminose K est pure. Le facteur dont la synthèse est déprimée en premier est le facteur VII, puis la baisse concerne les facteurs IX, X et enfin II. Après une semaine de carence, la baisse des facteurs apparaît comparable. Le test de Koller consiste en une injection intraveineuse de 20 mg de vitamine K ; il permet de corriger le taux de prothrombine en 48 heures si les troubles de l'hémostase sont secondaires à la carence.

Traitement

Chez l'adulte, la voie parentérale est souhaitable du fait de la fréquence des malabsorptions : 10 à 20 mg de vitamine K_1 par jour sont à répéter en fonction de la cause. Devant un syndrome hémorragique sévère, une transfusion de concentrés des facteurs du complexe prothrombinique (PPSB) de 0,5 ml/kg peut être faite.

VITAMINES HYDROSOLUBLES

CARENCE EN VITAMINE B_1 (BÉRI-BÉRI)

La carence en vitamine B_1 (béri-béri) est fréquente dans le Sud-Est asiatique du fait, principalement, des habitudes alimentaires qui consistent à consommer du riz blanc et de la farine raffinée. Ces aliments sont appauvris en thiamine lors de leur préparation. Dans les pays « développés », la principale cause de carence est l'alcoolisme chronique par diminution de l'apport, par diminution de l'absorption due à une pathologie gastro-intestinale associée et par modification du métabolisme de la thiamine induit par l'alcool. Vingt à 70 p. 100 des alcooliques chroniques ont des valeurs basses de thiamine, plus ou moins symptomatiques. Les autres sujets à risque sont les personnes âgées, les patients atteints d'affections digestives chroniques responsables de malabsorption et la nutrition parentérale non supplémentée ainsi que la chirurgie bariatrique. Des apports massifs ou prolongés de sérum glucosé, dont le métabolisme nécessite de grandes quantités de vitamine B_1, peuvent être responsables d'une carence aiguë en vitamine B_1, symptomatique.

La forme active de la vitamine B_1 (pyrophosphate de thiamine) est une co-enzyme dont le rôle est majeur dans le métabolisme des glucides (décarboxylation des acides α-cétoniques) et dans les réactions de transcétolisation. Par ailleurs, le triphosphate de thiamine (TTP) est un neurotransmetteur.

Les principales sources de vitamine B_1 sont la levure de bière ainsi que l'enveloppe et le germe des céréales. On en trouve également dans presque tous les tissus animaux, mais en plus faible quantité. La vitamine B_1 est absorbée au niveau du duodénum et du grêle proximal. Quante-vingt-dix pour cent de la vitamine B_1 circulante se trouve dans les cellules sous forme de pyrophosphate de thiamine (TPP). Les concentrations tissulaires sont faibles et nécessitent donc un apport alimentaire suffisant. Les organes les plus riches sont le cœur, le rein, le foie, le cerveau et les muscles. La vitamine B_1 est éliminée dans les urines. Les apports conseillés sont de 1,5 mg/j de vitamine B_1 chez l'adulte, de 1,8 mg/j chez la femme enceinte ou allaitante et en cas d'importantes dépenses énergétiques.

Signes cliniques

Neurologiques

• *Périphériques* : polynévrite sensitivomotrice responsable d'une hypoesthésie superficielle, de douleurs ainsi que d'un déficit moteur distal bilatéral et symétrique avec abolition des réflexes ostéotendineux.

• *Centraux* : encéphalopathie de Gayet-Wernicke, associant des troubles de la vigilance, une hypersomnie, un syndrome confusionnel avec désorientation temporospatiale, des troubles de l'équilibre de type cérébelleux ainsi que des troubles oculomoteurs (atteinte du VI) et un nystagmus. L'évolution peut se faire en cas de non-correction de la carence vers le syndrome de Korsakoff qui est responsable d'une amnésie antérograde avec désorientation, fabulation, fausses reconnaissances.

Cardiaques

• *Atteinte myocardique* responsable d'une insuffisance cardiaque à débit élevé avec tachycardie, augmentation de la tension artérielle, sueurs et augmentation de la chaleur cutanée, puis *insuffisance cardiaque globale*.

La radiographie objective une cardiomégalie, l'ECG un allongement de l'espace QT ainsi qu'un aplatissement ou une inversion de l'onde T. Cette insuffisance cardiaque résiste aux tonicardiaques habituels. En revanche, elle est rapidement améliorée par la vitaminothérapie injectable.

• Une forme aiguë, appelée *shoshin béri-béri*, peut être à l'origine d'un choc avec chute tensionnelle, insuffisance cardiaque à prédominance droite avec hypertension artérielle pulmonaire, vasoconstriction cutanée avec cyanose, acidose métabolique (lactique) sévère et défaillance multiviscérale. La symptomatologie régresse en 24 à 48 heures de supplémentation en thiamine.

Examens complémentaires et diagnostic

Le diagnostic est affirmé par le dosage sanguin de la thiaminémie dont les valeurs normales sont de l'ordre de 45 µg/l (thiamine totale). Ces résultats sont interprétés en fonction de l'hématocrite puisque les hématies contiennent 80 p. 100 de la thiamine sanguine. L'activité transcétolasique des hématies semble une méthode plus fiable pour apprécier le statut en vitamine B_1. Les valeurs normales, en l'absence de carence, sont inférieures à 15 p. 100. L'activité transcétolasique des hématies est perturbée avant la diminution de la thiaminémie.

Traitement

• De la *polynévrite* : 100 à 500 mg/j parentérale, puis per os pendant 3 mois.

• De l'*encéphalopathie de Gayet-Wernicke* : 500 à 1 000 mg/j par voie parentérale en évitant les apports de glucosé.

• De l'*insuffisance cardiaque* : 500 à 1 000 mg/j en perfusion intraveineuse continue jusqu'à la disparition des signes d'insuffisance cardiaque.

CARENCE EN VITAMINE B_2 (RIBOFLAVINE)

La carence en vitamine B_2 entre souvent dans le cadre d'une malnutrition globale et touche les alcooliques chroniques, les patients atteints de malabsorption chronique, les personnes âgées, les patients sous nutrition parentérale non supplémentée et les dialysés. Quinze à 20 p. 100 de sujets vivant dans les pays industrialisés auraient des taux bas de vitamine B_2 plasmatique. Les patients hypothyroïdiens ou diabétiques, les végétariens stricts font partie des populations à risque. Toutefois, les manifestations cliniques sont rares.

Le rôle de la vitamine B_2 est important dans les réactions d'oxydo-réduction, notamment la synthèse protéique à partir des acides aminés, mais également dans le cadre du catabolisme des acides gras.

Origines alimentaires et métabolisme

La vitamine B_2 est retrouvée dans la levure sèche et le foie ainsi que dans les produits laitiers. Les apports conseillés sont chez l'adulte de 1,8 mg/j.

L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle. La concentration est beaucoup plus élevée dans les globules rouges et dans les tissus que dans le plasma. Les organes les plus riches sont le foie, les reins et le cœur. L'élimination se fait dans les urines.

Signes cliniques

La carence en riboflavine se traduit par une atteinte cutanéomuqueuse : dermite séborrhéique, hyperpigmentation, chéilite, glossite et perlèche. Des manifestations ophtalmologiques sont décrites : photophobie et larmoiement, hypervascularisation conjonctivale, opacification cornéenne.

Examens complémentaires et diagnostic

La carence en vitamine B_2 peut être affirmée par la mesure de l'activité de la glutathion réductase érythrocytaire, qui est une enzyme érythrocytaire flavine-adénine-dinucléotide (FAD) dépendante (dérivé

de la vitamine B_2). La valeur normale est inférieure à 1,2. Le dosage plasmatique de la vitamine B_2 reflète les apports alimentaires récents. Le dosage érythrocytaire est plus intéressant. Un taux inférieur à 10 µg/100 ml de globules rouges est un signe de carence, mais cette diminution du taux érythrocytaire est tardive.

Traitement

Le traitement consiste à administrer 30 mg/j de vitamine B_2 par voie orale. En cas de malabsorption, la voie parentérale doit être privilégiée.

CARENCE EN VITAMINE B_3 (VITAMINE PP, NIACINE) (PELLAGRE)

La carence en vitamine B_3 (PP ou niacine), association d'acide nicotinique et de nicotinamide, est responsable de la pellagre. Elle peut être liée à une diminution des apports en Afrique et en Asie, du fait de régimes à base de maïs (le maïs est pauvre en tryptophane qui est un précurseur de la vitamine PP après synthèse endogène), et en Inde, à cause de régimes à base de millet, riche en leucine et nécessitant donc de la vitamine PP pour sa dégradation. La carence peut être liée à une diminution des apports (18 à 33 p. 100 des alcooliques chroniques, 10 p. 100 des sujets âgés et en cas de nutrition parentérale non supplémentée) une malabsorption (maladie de Crohn, gastroentérostomie, gastrectomie) ou à des interactions médicamenteuses. Les médicaments en cause sont l'isoniazide, la 6-mercatopurine, l'azathioprine et le 5-fluorouracil du fait d'une interaction dans le métabolisme du tryptophane. Les tumeurs carcinoïdes, en augmentant la synthèse de sérotonine à partir du tryptophane alimentaire, peuvent également entraîner des carences en vitamine PP par détournement de la synthèse endogène.

Le NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide) est la principale forme circulante de vitamine PP. Le NAD et le NADP, qui est une autre co-enzyme, ont un rôle dans des réactions d'oxydoréduction et donc la respiration cellulaire. Le NAD et le NADP interviennent dans la synthèse des composés phosphates à haute énergie lors de la glycolyse dans la conversion lactate-pyruvate dans l'oxydation de l'acétyl-co-enzyme A et dans le métabolisme du glycérol des acides gras.

La vitamine PP existe en quantité importante dans la levure, le foie, les viandes, les poissons et les céréales. Elle provient essentiellement de l'alimentation et est absorbée dans l'intestin. Le stockage est hépatique.

Une synthèse endogène est possible à partir du tryptophane. Il n'y a pas de stockage de vitamine PP dans l'organisme, les réserves sont de 2 à 6 semaines. L'élimination est urinaire. Les apports journaliers conseillés sont de 18 équivalents niacine (EN) par jour chez l'adulte et de 20 chez la femme enceinte. Un équivalent niacine = 1 mg d'acide nicotinique = 1 mg de nicotinamide = 60 mg de tryptophane.

Signes cliniques

Les signes cliniques sont résumés par les *3 D* : dermite, diarrhée, démence.

Les signes cutanés sont caractérisés par une éruption douloureuse en placard touchant les zones exposées au soleil ainsi que le siège du traumatisme. L'atteinte est symétrique au niveau des faces dorsales des mains, des avant-bras et de la partie centrale du thorax, du cou et de la face. L'évolution est bulleuse, puis une desquamation et une hyperpigmentation kératosique apparaissent.

Les signes digestifs traduisent une inflammation chronique des muqueuses de tout le tube digestif : stomatite avec érythème et érosion aphtoïde, glossite avec des papilles atrophiées ou hypertrophiées, gastrite, entérocolite responsable d'une diarrhée abondante parfois sanglante.

Les manifestations psychiatriques associent des signes de dépression, un syndrome confusionnel avec délire et une démence.

Par ailleurs, une anémie est fréquemment décrite, normo- ou macrocytaire.

Examens complémentaires et diagnostic

Il n'y a pas d'intérêt à mesurer l'acide nicotinique et le nicotidamide dont les dosages sont peu fiables. En revanche, il faut rechercher une diminution du NAD intra-érythrocytaire. Une carence est suspectée si le méthyl-nicotinamide, qui est le principal métabolite urinaire de la vitamine PP, est inférieur à 0,8 mg/24 h.

Traitement

Il consiste à administrer de la nicotinamide à raison de 300 à 500 mg/j par voie orale. La voie veineuse est utilisée en cas de malabsorption, mais il ne faut pas dépasser 25 mg, 2 à 3 fois par jour. Les manifestations digestives et psychiques régressent rapidement en 24 heures, mais l'évolution des lésions cutanées est plus lente.

CARENCE EN VITAMINE B_5

Les carences en vitamine B_5 (acide panthoténique) sont rares et essentiellement décrites dans le cadre de dénutrition globale majeure ou de nutrition parentérale non supplémentée.

L'acide panthoténique entre dans la composition de la co-enzyme A qui est impliquée dans le catabolisme des glucides, des lipides et de certains acides aminés.

Origines alimentaires et métabolisme

Les aliments les plus riches en vitamine B_5 sont la levure sèche, le foie et à un moindre degré, les viandes, les œufs et les produits laitiers. Les apports journaliers conseillés sont de 10 mg/j chez l'adulte. La vitamine B_5 hydrosoluble est absorbée au niveau intestinal et se distribue dans la plupart des tissus sous la forme de co-enzyme A. Elle est éliminée pour les deux tiers dans les urines et pour un tiers par voie fécale.

Signes cliniques

Une asthénie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcères gastroduodénaux) ont été décrits de même qu'une alopécie, des ulcérations cutanées, des céphalées, des troubles du sommeil et des dysesthésies des extrémités.

Examens complémentaires et diagnostic

Étant donné la rareté de la carence, le dosage est rarement réalisé. Toutefois, la valeur normale dans le sang total d'acide pentoténique est de 1 à 2 mg/l. Le dosage urinaire semble plus fiable, un taux inférieur à 1 mg/24 h est en faveur d'une carence.

Traitement

Le traitement consiste à administrer 300 à 500 mg de vitamine B_5 par jour en ne négligeant pas les autres carences vitaminiques souvent associées dans cet état de dénutrition globale.

CARENCE EN VITAMINE B_6

La vitamine B_6 est un dérivé de la pyridine. C'est un ensemble de trois formes vitaminiques : la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxamine.

La carence en vitamine B_6 survient chez l'alcoolique chronique par carence d'apport et perturbation du métabolisme, mais également dans d'autres situations : l'hémodialyse, la grossesse, l'allaitement et la nutrition parentérale. Des médicaments interfèrent avec le métabolisme de la vitamine B_6 : l'isoniazide, qui se combine au phosphate de pyrixodal et forme un dérivé dépourvu d'activité vitaminique (le risque de carence est plus important chez les patients acétyleurs lents), les contraceptifs oraux et les stéroïdes, en augmentant la synthèse d'une enzyme du métabolisme du tryptophane (vitamine B_6-dépendant). D'autres médicaments peuvent former des complexes avec la vitamine B_6, la rendant inactive : dihydralazine, D-pénicillamine et cyclosérine. Cette carence est également très fréquente au cours des traitements anti-épileptiques, principalement sous phénytoïne et carbamazépine.

La vitamine B_6 est la co-enzyme des transaminases, des décarboxylases et des transférases. De ce fait, il intervient dans le métabolisme des acides aminés, du glycogène, des stéroïdes et de l'hémoglobine.

La vitamine B_6 se trouve préférentiellement dans la levure sèche, le germe de blé (céréales), mais également le foie, les viandes, les poissons et, à une moindre concentration, les légumes et les fruits. Les apports journaliers conseillés sont de 2,2 mg/j, 2,5 mg chez la femme enceinte ou allaitante.

Les trois formes de vitamine B_6 sont absorbées au niveau intestinal et converties en phosphate de pyridoxal. Il n'y a pas de stockage, ce qui implique un apport quotidien suffisant. Le pyridoxal en excès est transformé au niveau hépatique et éliminé dans les urines.

Signes cliniques

La carence en vitamine B_6 est responsable d'une dermite séborrhéique associée à une chéilite et à une glossite. Un état dépressif peut survenir, puis, plus tardivement, une polynévrite associée à des troubles vasomoteurs. La carence en vitamine B_6 (mais également B_{12} et folates) peut entraîner une hyperhomocystéinémie, qui est un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse.

Examens complémentaires et diagnostic

Un abaissement du dosage plasmatique du phosphate de pyridoxal à moins de 7,4 µg/l est en faveur d'une carence. Deux mesures dynamiques semblent plus fiables pour déterminer un état de carence : la mesure de l'activité enzymatique érythrocytaire des transaminases ALAT et ASAT avant et après adjonction de vitamine B_6 ainsi que

le test de charge en tryptophane. En cas de carence, le catabolisme du tryptophane est bloqué au niveau d'une enzyme vitamine B_6-dépendante, d'où une élimination urinaire plus importante du produit situé en amont de l'acide bloqué, qui est l'acide xanthurénique. Une élimination supérieure à 20 mg/24 h après absorption de 2 à 5 g de tryptophane témoigne d'une carence en vitamine B_6.

Traitement

Cent à 500 mg de vitamine B_6 par voie orale sont nécessaires. La voie parentérale est à utiliser en cas de malabsorption.

CARENCE EN VITAMINE B_8 (BIOTINE)

La carence en vitamine B_8 ou biotine ou vitamine H est exceptionnelle. Elle ne survient qu'en cas de nutrition parentérale non supplémentée, d'hémodialyse ou dans des maladies héréditaires du métabolisme de la biotine.

La biotine est la co-enzyme décarboxylase qui catalyse l'incorporation du CO_2 et intervient dans le métabolisme intermédiaire des glucides, des protéines et des lipides.

Les aliments les plus riches en biotine sont la levure sèche, le foie, les rognons et les œufs, mais également les viandes et les poissons. Les apports journaliers conseillés sont de 100 à 300 µg/j chez l'adulte.

Manifestations cliniques

Les signes cliniques sont exceptionnels. Ils associent des signes généraux (asthénie, anorexie), des lésions érythémateuses squameuses péri-orificielles, une atteinte des ongles (onyxis et périonyxis), une glossite, une kératoconjonctivite. Des manifestations neuropsychiatriques ont été décrites : dépression, paresthésies, myalgies et, biologiquement, une acidose métabolique avec cétose, hyperlactacidémie et hyperammoniémie, de même qu'une acidurie organique anormale.

Examens complémentaires et diagnostic

Aucune carence spontanée n'est décrite chez l'homme. Le dosage biologique est exceptionnellement réalisé. Les valeurs normales de biotine plasmatique sont supérieures à 0,24 µg/l.

Traitement

5 µg/kg/j de biotine permettent de traiter efficacement une carence en vitamine B_8.

CARENCE EN VITAMINE B_9 (ACIDE FOLIQUE)

La carence en vitamine B_9 ou folates peut survenir chez la femme enceinte, les personnes âgées, mais également au cours des pathologies intestinales chroniques, de l'alcoolisme, de la nutrition parentérale non supplémentée. Un certain nombre de médicaments interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique : le méthotrexate, la pyriméthamine, le triméthoprime, le triamtérène, la sulfasalazine, les anticonvulsivants (diphénylhydantoïne et phénobarbital) ainsi que les contraceptifs oraux. Quinze à 30 p. 100 de la population aurait des taux plasmatiques bas d'acide folique.

Les folates sont impliqués dans le métabolisme de certains acides aminés, la synthèse protéique et la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Il contribue donc à la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

Les aliments les plus riches en acide folique sont les feuilles des végétaux (épinards, cresson, mâche, mais également les autres légumes verts), la levure et le foie. Les folates sont présents sous forme de polyglutamate dans l'alimentation et sont liés aux protéines. L'absorption se fait principalement au niveau du jéjunum. Le stockage est hépatique, les réserves de l'ordre de 5 à 10 mg couvrent les besoins pour une durée d'environ 4 mois. Le taux érythrocytaire est 10 à 30 fois plus élevé que le taux plasmatique. Les organes les plus riches sont le foie et le cerveau. Les folates sont éliminés dans les selles et les urines. Les apports conseillés chez l'adulte sont de 300 µg/j, de 500 µg/j chez la femme enceinte ou allaitante.

Signes cliniques

La carence en folates est responsable d'une altération de l'état général, d'une anémie macrocytaire normochrome arégénérative avec fréquemment une leucopénie, des polynucléaires hypersegmentés et une thrombopénie. Une macrocytose isolée peut être le premier signe d'une carence en folates. Le myélogramme retrouve une mégaloblastose avec érythroblastes de grande taille et métamyélocytes géants.

Les autres manifestations sont neurologiques : neuropathie périphérique, atteinte cérébelleuse, voire sclérose combinée de la moelle et troubles psychiatriques, (dépression, démence).

Examens complémentaires et diagnostic

Le dosage des folates sériques semble moins intéressant que celui des folates érythrocytaires puisqu'il est fonction des apports alimentaires alors que les folates érythrocytaires représentent mieux les réserves tissulaires de l'organisme. La valeur normale des folates sériques est supérieure à 6 µg/l et celle des folates érythrocytaires est supérieure à 160 µg/l.

Traitement

Dix à 20 mg d'acide folique par jour permettent de traiter une carence. L'administration par voie parentérale est nécessaire en cas de malabsorption. Le traitement des anémies mégaloblastiques secondaire à l'utilisation de méthotrexate ou de pyriméthamine (Malocide®) nécessite l'administration d'acide folinique (Osfolate®, Léderfoline®).

CARENCE EN VITAMINE C (SCORBUT)

Le scorbut est connu depuis l'Antiquité et a décimé les équipages des navigations au long cours.

Une étude de plus de 1 000 sujets dans le Val-de-Marne en 1994 démontrait que 20 p. 100 des adultes consommaient moins des deux tiers des apports conseillés en vitamine C, et des taux d'acide ascorbique inférieurs à 2 mg/l étaient retrouvés chez 5 p. 100 des femmes et 10 p. 100 des hommes. Ce chiffre atteignait 15 p. 100 des femmes et 25 p. 100 des hommes après 65 ans. Des taux bas d'acide ascorbique (inférieurs à 5 mg/l) et des taux effondrés (inférieurs à 2 mg/l) étaient retrouvés respectivement chez 47 et 17 p. 100 des patients hospitalisés en médecine interne en 1997.

La carence en vitamine C peut être liée à une carence d'apport du fait d'une dénutrition plus globale ou d'un trouble de la personnalité. Les personnes démunies, les patients alcooliques ou les personnes âgées sont principalement touchés. La nutrition parentérale non supplémentée, l'hémodialyse mais également une malabsorption dans le cadre d'une maladie de Crohn ou d'une maladie cœliaque peuvent être à l'origine de carence.

La vitamine C intervient dans les réactions d'hydroxylation et de neutralisation des radicaux libres et des nitrosamines. Ces réactions stimulent la synthèse du collagène, interfèrent dans le métabolisme de l'histamine et du fer ainsi que dans les réactions immunologiques et anti-infectieuses.

La vitamine C est essentiellement présente dans les fruits et les légumes frais et, à un moindre degré, dans les pommes de terre, le pain et les céréales. La cuisson et l'oxydation dénaturent l'acide ascorbique.

La vitamine C est absorbée dans l'intestin grêle proximal, transportée vers les tissus. Les réserves de l'organisme sont limitées à 1 500 mg. L'élimination est urinaire sous la forme d'ascorbate et d'acide oxalique. Les apports conseillés sont de 110 mg/j, 120 mg chez le sujet âgé, le fumeur et le diabétique.

Le tableau clinique se constitue en 1 à 3 mois de carence absolue en acide ascorbique quand le pool total de l'organisme est inférieur à 300 mg et que l'ascorbémie s'abaisse au-dessous de 2 mg/l. Les manifestations cliniques associent :

— des signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement ;

— des manifestations articulaires : arthralgies des genoux, des chevilles, des épaules, des poignets, des myalgies et des hémarthroses.

Le syndrome hémorragique se traduit par un purpura pétéchial des membres et du tronc centré sur les follicules pileux, des ecchymoses, des hématomes, mais également des hémorragies des gaines des nerfs (« paralysie douloureuse du scorbut »), des hémorragies intramusculaires pouvant être à l'origine de syndromes des loges, des hémarthroses responsables parfois d'ostéolyses, des hémorragies digestives, voire des hémorragies gynécologiques ou cérébrales. Ce syndrome hémorragique est la conséquence d'une altération de la synthèse du collagène plutôt que secondaire à une anomalie des fonctions plaquettaires (troubles de l'agrégation) parfois décrite. Les manifestations stomatologiques ne sont pas toujours présentes, bien qu'elles soient caractéristiques. La gingivite hypertrophique et hémorragique est d'autant plus intense qu'existe un mauvais état dentaire, mais elle est absente en cas d'édentation. Une parodontolyse peut survenir secondairement, entraînant une mobilité dentaire accrue et parfois une chute de dents.

Au plan cutané, en dehors du purpura et des ecchymoses, les autres signes sont :

— l'hyperkératose folliculaire ;

— l'ichtyose pigmentée ;

— les œdèmes des membres inférieurs ;

— l'atteinte des phanères : « cheveux en tire-bouchon » et alopécie.

Un syndrome sec associé à une hypertrophie parotidienne est décrite. Enfin, des troubles psychiatriques à type de dépression ne sont pas rares. L'association d'arthralgies, de syndrome sec et de purpura peut égarer à tort vers un syndrome de Gougerot-Sjögren ou une vascularite, un syndrome hémorragique vers une hémopathie.

Examens complémentaires et diagnostic

L'anémie est fréquente, hypochrome, normo- ou macrocytaire, liée aux hémorragies, à l'hémolyse intravasculaire et à la carence associée en fer et en folates ; les folates et la vitamine C ayant la même provenance alimentaire, l'absorption du fer non héminique est accrue par la vitamine C. Une hypoalbuminémie et une hypocholestérolémie sont assez fréquemment retrouvées.

Le diagnostic est établi grâce aux dosages sanguins. L'ascorbémie normale varie de 5 à 16 mg/l. Cependant, ces valeurs ne peuvent être interprétées qu'en fonction de l'existence ou non d'un syndrome inflammatoire. Le syndrome inflammatoire favorise le transfert de la vitamine C du sérum vers les leucocytes, à l'origine d'une baisse de l'ascorbémie mais d'une augmentation de l'acide ascorbique leucocytaire, sans modification du pool total de l'organisme. L'ascorbémie reflète plus les prises récentes que les stocks de l'organisme. Le dosage de l'acide ascorbique leucocytaire semble plus fiable car il est le témoin de la concentration tissulaire.

Traitement

Le traitement du scorbut consiste en l'administration de 1 g de vitamine C réparti en plusieurs prises quotidiennes (l'absorption intestinale et l'excrétion rénale sont saturables à partir de 100 mg d'apport), durant 15 jours, per os le plus souvent, par voie parentérale en cas de malabsorption. Le syndrome hémorragique disparaît en 48 heures et l'amélioration globale se fait en 15 jours. La reprise d'une alimentation normale est nécessaire

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT et al. Vitamin status after bariatric surgery : a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. Am J Clin Nutr, 2009, *90* : 15-22.
2. Fain O. Les carences en vitamine C. Rev Méd Interne, 2004, *25* : 872-880.
3. Guiraud-Chaumeil C, Battaglia F, Tranchant C, Warter JM. Ataxie spinocérelleuse et polyneuropathie secondaire à un déficit en vitamine E. Presse Méd, 1999, *28* : 524-526.
4. Le Grusse J, Watier B. Les vitamines. Données biochimiques nutritionnelles et cliniques. Paris, Centre d'étude et d'information sur les vitamines (CERIN), 1993.
5. Mintzer S, Skidmore CT, Sperling MR. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. Epilepsy Behav, 2012, *24* : 341-344.
6. Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SA. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults. Endocr Pract, 2012, *18* : 914-923

7. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI et al. Hypovitaminosis D in medical in patients. N Engl J Med, 1998, *338* : 777-783.
8. Wan P, Moat S, Anstey A. Pellagra : a review with emphasis on photosensitivity. Br J Dermatol, 2011, *164* : 1188-200.
9. Watson JT, El Bushra H, Lebo EJ et al. Outbreak of beriberi among African Union troops in Mogadishu, Somalia. PLoS One, 2011, *6* : e28345.

Chapitre 96

Déficit en vitamine B_{12}

Emmanuel Andrès

Le déficit en vitamine B_{12} (ou cobalamine) est fréquent chez l'adulte, notamment chez les sujets âgés (plus de 20 p. 100) [1], mais reste souvent méconnu, voire inexploré, en raison de manifestations cliniques frustes.

DÉFINITIONS DU DÉFICIT EN VITAMINE B_{12}

Le tableau 96-I reprend les principales définitions de la carence en vitamine B_{12}. Actuellement, la troisième définition du tableau est la plus pertinente car elle repose sur des indicateurs de déficit fonctionnel (tissulaire) en vitamine B_{12} que sont l'homocystéine et l'acide méthyl-malonique (non pris en charge par la Sécurité sociale).

Tableau 96-I **Définitions de la carence en vitamine B_{12}.**

Définitions
Vitamine B_{12} sérique < 200 pg/ml (ou 150 pmol/l), vérifier à 2 reprises, *ou* vitamine B_{12} sérique < 160 pg/ml
Vitamine B_{12} sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B_{12}
Vitamine B_{12} sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13 µmol/l *ou* vitamine B_{12} sérique < 200 pg/ml + acide méthyl-malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficit en folates et en vitamine B_6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl-tétrahydrofolate réductase)

CAUSES DES DÉFICITS EN VITAMINE B_{12}

Dans les pays industrialisés, les causes des déficits en vitamine B_{12} sont principalement représentées chez l'adulte par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B_{12} de ses protéines porteuses (ou maldigestion des cobalamines) et la maladie de Biermer, ces deux dernières représentant plus de 80 p. 100 des causes, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles (essentiellement en cas de régime végétalien exclusif, les réserves en vitamine B_{12} de l'organisme étant supérieures à 5 ans) et les malabsorptions. Le tableau 96-II reprend les principaux acteurs et étapes du métabolisme de la vitamine B_{12} dont le défaut conduit à la genèse d'un déficit vitaminique.

Tableau 96-II **Étapes du métabolisme de la vitamine B_{12} et principales causes des carences en vitamine B_{12}.**

Étapes	Acteurs du métabolisme	Causes
Apport	Aliments	Végétalisme strict
Digestion	Haptocorrine ; sécrétions gastriques (HCl et pepsine) ; facteur intrinsèque ; sécrétions pancréatiques et biliaires	Gastrectomies ; maladie de Biermer ; syndrome de non-dissociation de la vitamine B_{12} de ses protéines porteuses (ou maldigestion des cobalamines)
Absorption	Facteur intrinsèque ; cubiline : récepteur du complexe vitamine B_{12} et facteur intrinsèque (Ca^{2+})	Résections iléales ou maladies ayant un tropisme pour l'iléon terminal ; malabsorptions ; maladie de Biermer ; maladie d'Imerslund-Gräsbeck
Transport	Transcobalamines	Déficits congénitaux en transcobalamine II
Métabolisme intracellulaire	Déficits en diverses enzymes intracellulaires	Déficits congénitaux en diverses enzymes intracellulaires

MALADIE DE BIERMER

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par :

— la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique, par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, aboutissant à la gastrite atrophique auto-immune de type A (habituellement dépourvue d'*Helicobacter pylori*) ;

— la présence d'anticorps antifacteur intrinsèque (FI) (sensibilité : 50 p. 100, spécificité supérieure à 98 p. 100) et anticellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons H^+/K^+-ATPase (sensibilité supérieure à 90 p. 100, spécificité : 50 p. 100).

Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la vitamine B_{12} corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Schilling (spécificité supérieure à 99 p. 100) – critère qui n'est actuellement plus valide en l'absence de test de Schilling disponible. Une hypergastrinémie réactionnelle est également souvent rapportée (sensibilité supérieure à 80 p. 100, spécificité inférieure à 50 p. 100). Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns (vitiligo, dysthyroïdie, maladie d'Addison, syndrome de Gougerot-Sjögren, etc.), et à des néoplasies gastriques impliquant une surveillance endoscopique régulière (au moins tous les 3 à 5 ans).

SYNDROME DE NON-DISSOCIATION DE LA VITAMINE B_{12} DE SES PROTÉINES PORTEUSES OU MALDIGESTION DES COBALAMINES

Ce syndrome est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B_{12} des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie, alors que l'absorption de la vitamine B_{12} est normale (test de Schilling normal). En pratique, il s'agit avant tout d'un diagnostic d'exclusion, comme l'illustre la figure 96-1. La principale cause de ce syndrome est l'atrophie gastrique, en rapport ou non avec une infection à *H. pylori*, mais d'autres facteurs prédisposant sont rapportés : pullulation microbienne intestinale, prise au long cours d'anti-acides (antihistaminiques H_2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides de type metformine, intoxication alcoolique chronique, chirurgie ou plastie gastrique (*bypass* pour obésité) ou insuffisance pancréatique exocrine partielle.

Affirmer le diagnostic de carence en vitamine B_{12}
Déterminer la concentration sérique en vitamine B_{12} (± homocystéine totale)

↓

Éliminer une carence d'apport
Chercher des stigmates cliniques et biologiques de dénutrition (poids, albuminémie)
(Réaliser une enquête alimentaire)



Éliminer une malabsorption
Rechercher des éléments anamnestiques et cliniques de malabsorption (diarrhées, stéatorrhée)
En cas de forte suspicion, réaliser un test de Schilling (si localement disponible)



Éliminer une maladie de Biermer
- En 1re intention : rechercher la présence d'anticorps antifacteur intrinsèque (sensibilité : 50 p. 100, spécificité > 98 p. 100) et anticellules pariétales gastriques sériques (sensibilité > 90 p. 100, spécificité : 50 p. 100) et une élévation de la gastrinémie (ou de la chromogranine A) ; rechercher des antécédents d'auto-immunité
- En 2e intention : réaliser une gastroscopie avec biopsies (systématiquement pour éliminer un cancer gastrique)
(Réaliser un test de Schilling avec facteur intrinsèque [si localement disponible])



Affirmer le diagnostic de syndrome de non-dissociation de la vitamine B_{12} de ses protéines porteuses
- En 1re intention : rechercher des circonstances ou des facteurs favorisants (*voir* Tableau 96-II)
- En 2e intention : réaliser un traitement d'épreuve par 125 μg/j de cyanocobalamine per os pendant au moins 1 mois
(Réaliser un test de Schilling [si disponible])

Figure 96-1 **Algorithme diagnostique d'un déficit en vitamine B_{12}.**

MANIFESTATIONS CLINIQUES DES DÉFICITS EN VITAMINE B_{12}

Les principales manifestations cliniques des déficits en B_{12} sont décrites dans le tableau 96-III.

Tableau 96-III **Principales manifestations cliniques des déficits en vitamine B_{12}.**

Manifestations hématologiques – fréquentes : macrocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, mégaloblastose médullaire (« moelle bleue ») – rares : thrombopénie et neutropénie isolées, pancytopénie – exceptionnelles : anémie hémolytique, tableau de pseudo-micro-angiopathie thrombotique
Manifestations neuropsychiatriques – fréquentes : polynévrites (surtout sensitives), ataxie, signe de Babinski – classiques : sclérose combinée de la moelle – rares : syndrome cérébelleux, atteintes des nerfs crâniens, dont névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire et/ou fécale – en cours d'étude : altérations des fonctions supérieures, voire démences, accident vasculaire et athérosclérose (hyperhomocystéinémie), syndromes parkinsoniens, dépression, épilepsie, troubles du sommeil
Manifestations digestives – classiques : glossite de Hunter, ictère et élévation des LDH et de la bilirubine (« avortement intramédullaire ») – liens discutables : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux – rares : ulcères cutanéomuqueux rebelles et/ou récidivants
Manifestations gynéco-obstétriques – discutables : atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires – en cours d'étude : hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine)
Autres – en cours d'étude : maladie thrombo-embolique veineuse et cardiopathies ischémiques (rôle dans la prévention) via l'hyperhomocystéinémie

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN DÉFICIT EN VITAMINE B_{12}

La démarche diagnostique proposée chez l'adulte ayant un déficit en vitamine B_{12} est détaillée dans la figure 96-1.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES DÉFICITS EN VITAMINE B_{12}

Le traitement des déficits en vitamine B_{12} repose sur l'administration parentérale, habituellement en intramusculaire (IM), de cette vitamine, essentiellement sous forme de cyanocobalamine, et cela en dehors des carences nutritionnelles. Le schéma préconisé est décrit dans le tableau 96-IV. Néanmoins, récemment, d'autres voies d'administration de la vitamine B_{12} ont été proposées comme la voie orale, qui est particulièrement utile en cas de contre-indication aux intramusculaires.

Tableau 96-IV **Prise en charge thérapeutique d'un déficit en vitamine B_{12}.**

Administration parentérale
Traitement d'attaque Vitamine B_{12} : 1 000 µg pendant 1 semaine, puis 1 000 µg/sem pendant 1 mois *Traitement d'entretien* Vitamine B_{12} : 1 000 µg/mois (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)
Administration par voie orale
Traitement d'attaque – Pour les carences d'apport et les non-dissociations : vitamine B_{12} : 500 à 1 000 µg/j pendant 1 mois – Pour la maladie de Biermer : vitamine B_{12} : 1 000 µg/j *Traitement d'entretien* – Pour les carences d'apport et les non-dissociations : vitamine B_{12} : 125 à 500 µg/j – Pour la maladie de Biermer : vitamine B_{12} : 1 000 µg/j (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Henoun Loukili N, Andrès E. Vitamine B_{12} chez l'adulte : du métabolisme aux carences. Ann Endocrinol, 2003, *64* : 376-382.
2. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B_{12} chez le sujet âgé. Presse Méd, 1999, *28* : 1767-1770.

Chapitre 97

Diabète

José Timsit et Danièle Dubois-Laforgue

DÉFINITION

Le diabète sucré se définit par l'existence d'une hyperglycémie chronique. Son diagnostic repose sur la mesure de la glycémie à jeun. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) n'est utilisée que pour le diagnostic du diabète gestationnel. La recherche d'une glycosurie et les dosages d'insulinémie n'ont aucun intérêt diagnostique. L'intérêt de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est à l'étude, avec un seuil diagnostique qui se situerait à 6,0-6,5 p. 100.

Selon les critères de l'OMS, on parle de diabète lorsque la glycémie à jeun est deux fois supérieure ou égale à 7 mM, soit 1,26 g/l (facteur de conversion g/l $\times$ 5,55 $\rightarrow$ mM). En présence de symptômes évocateurs (polyurie, amaigrissement), le diagnostic de diabète est porté sur une valeur de glycémie supérieure ou égale à 11,1 mM (2 g/l), quel que soit le moment. Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 6,1 mM (1,10 g/l) et inférieure à 7 mM définit le stade d'hyperglycémie modérée à jeun.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du diabète est de l'ordre de 5 p. 100 en France chez l'adulte ; elle atteint 15 p. 100 chez les sujets de plus de 70 ans. Elle est particulièrement élevée chez les patients hospitalisés (plus de 30 p. 100 en USI cardiologiques). Elle est en augmentation constante dans toutes les populations, en particulier non euro-caucasiennes. Il s'agit essentiellement de diabète de type 2.

PHYSIOPATHOLOGIE

Un déficit de l'insulinosécrétion est constant, souvent associé à une insulinorésistance.

PRINCIPAUX TYPES DE DIABÈTE

DIABÈTE DE TYPE 1

Il représente 5 à 10 p. 100 des cas de diabète. Il résulte d'une maladie auto-immune spécifique des cellules β des îlots de Langerhans, conduisant à une carence absolue de l'insulinosécrétion, donc à une insulinodépendance stricte. La sensibilité à l'insuline est normale. Le diabète de type (DT1) se caractérise par une évolution spontanée vers l'acidocétose. Les anticorps antidécarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD), antityrosine phosphatase (anti-IA-2) et antitransporteur du zinc 8 (anti-ZnT8) sont de bons marqueurs diagnostiques, disponibles en routine. À la survenue du diabète, leur sensibilité est supérieure à 90 p. 100 et leur spécificité d'environ 100 p. 100. Le DT1 survient à tout âge, dans 50 p. 100 des cas après l'âge de 20 ans. Les antécédents familiaux de DT1 sont rares (10 p. 100 des cas). Dans 20 p. 100 des cas, il s'associe à d'autres affections auto-immunes spécifiques d'organe (polyendocrinopathie de type 2 : thyroïdite auto-immune, gastrite auto-immune, maladie cœliaque, maladie de Basedow, vitiligo, maladie d'Addison, etc.). Il se révèle souvent de façon aiguë par un syndrome polyuro-polydipsique (hyperglycémie), un amaigrissement (carence en insuline), voire une décompensation acidocétosique. Il peut s'installer de façon plus progressive chez l'adulte, voire lentement chez des patients dont le phénotype évoque initialement un diabète de type 2 mais qui évoluent en quelques années vers l'insulinodépendance (diabète de type LADA, [*latent auto-immune diabetes in the adult*]). Des formes non auto-immunes de diabète suggérant un DT1 ont été décrites :

— *diabète de type 2 avec tendance à la cétose* (anciennement « diabète africain ») qui se présente cliniquement comme un DT1, révélé par une décompensation initiale cétosique et/ou hyperosmolaire mais sans marqueur d'auto-immunité et qui évolue souvent vers une rémission prolongée de l'insulinodépendance ;

— *diabète « fulminant »*, le plus souvent observé chez des patients asiatiques, révélé par une acidocétose de survenue très brutale avec une HbA1c à peine élevée, associée à une élévation des enzymes pancréatiques.

DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2)

Il représente 90 p. 100 des cas de diabète. Sa physiopathologie fait intervenir une insulinorésistance et une incapacité des cellules β à la compenser. La prédisposition familiale est forte. Le DT2 est, très souvent, non ou peu symptomatique, fréquemment diagnostiqué tardivement à l'occasion d'un examen systématique (50 p. 100 des cas) ou d'une complication (20 p. 100 des cas). Sauf situation particulière (*voir* plus loin), il n'expose pas à l'acidocétose. Le déficit d'insulinosécrétion est progressif, expliquant l'évolution, dans la plupart des cas, vers une « insulinorequérance ». Des anomalies fonctionnelles, glucotoxicité et lipotoxicité, peuvent aggraver le déséquilibre glycémique en majorant le défaut d'insulinosécrétion et l'insulinorésistance ; elles sont partiellement réversibles avec le traitement de l'hyperglycémie.

Dans la plupart des cas, le DT2 s'intègre dans le *syndrome métabolique* qui associe de nombreux facteurs ou marqueurs de risque vasculaire : répartition androïde de la masse grasse (80 p. 100 des patients ont un excès pondéral), augmentation du tissu adipeux viscéral, hypertension artérielle, dyslipidémie (hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol, particules LDL petites et denses), anomalies prothrombotiques, etc.

AUTRES CAUSES DE DIABÈTE

Affections pancréatiques

Les pancréatites chroniques, calcifiantes ou non, quelle que soit leur cause, la mucoviscidose et les hémochromatoses génétiques comportent un diabète. Les tumeurs du pancréas exocrine, même de petite taille, peuvent être révélées par un diabète.

Affections endocriniennes

Le diabète est rarement au premier plan : hypercortisolisme, acromégalie, phéochromocytome, hyperaldostéronisme primaire et glucagonome.

Syndromes d'insulinorésistance extrême

Ils sont rares et d'origine génétique (mutation du récepteur) ou acquise (anticorps antirécepteur de l'insuline). Ils comportent un acanthosis nigricans et une hyperandrogénie. Des doses massives d'insuline sont nécessaires pour contrôler l'hyperglycémie.

Syndromes lipo-atrophiques

Ils peuvent être génétiques (lipo-atrophies généralisées ou partielles) ou acquis, en particulier chez les patients traités pour une infection par le VIH.

Diabètes monogéniques

• MODY (*maturity onset diabetes of the young*), avec plus de 10 gènes identifiés, caractérisé par la survenue chez un sujet jeune d'un diabète non insulinodépendant, de transmission autosomique dominante.
• Mutations ou délétions du génome mitochondrial, de transmission maternelle, en particulier diabète associé à une surdité, à une dystrophie rétinienne maculaire, à une atteinte rénale cardiaque et musculaire, en rapport avec la mutation 3243 A>G (la même mutation est responsable du syndrome MELAS).

Médicaments

De très nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue ou la révélation d'un diabète. Les corticoïdes (par voie systémique ou locale, infiltrations en particulier) sont les plus souvent impliqués. Ils peuvent révéler le diabète ou déséquilibrer un diabète connu. Leur utilisation n'est pas contre-indiquée chez les personnes ayant un diabète, mais justifie une surveillance glycémique. Certains immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine et de m-Tor), antipsychotiques ou antirétroviraux, peuvent également favoriser la survenue d'un diabète, quelquefois de façon aiguë.

Insulinorésistance

Quelle qu'en soit la cause, l'insulinorésistance peut révéler ou déséquilibrer un diabète, notamment au cours des infections, des accidents vasculaires, des urgences chirurgicales, des affections hépatiques (hépatite aiguë, hépatite chronique, en particulier C, cirrhose), d'une grossesse, etc.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique d'un diabète repose en premier lieu sur des données cliniques : âge, mode de révélation, poids, antécédents familiaux, contexte clinique (pathologies associées), anomalies biologiques associées, origine ethnique. La recherche d'anticorps anti-

GAD et anti-IA-2 fait partie du bilan initial, particulièrement chez les patients qui ne se présentent pas comme un DT1 typique. Les autres examens sont orientés par le contexte clinique.

COMPLICATIONS CHRONIQUES DES DIABÈTES : CONSÉQUENCES POUR LA PRISE EN CHARGE

Les complications métaboliques aiguës ne sont pas envisagées ici.

GÉNÉRALITÉS

Les complications chroniques des diabètes sont les mêmes, quelle que soit la cause du diabète.

Elles sont asymptomatiques jusqu'au stade, souvent irréversible, de complication des complications. Il faut donc les prévenir et les dépister (Tableau 97-I) pour les traiter précocement.

Tableau 97-I **Bilan systématique chez un patient diabétique.**

À chaque consultation (2 à 6 par an selon le contexte, hors grossesse) – examen clinique, incluant un examen podologique et la mesure de la pression artérielle – mesure de l'HbA1c(1)
Une fois par an(2) – consultation ophtalmologique (acuité visuelle, examen à la lampe à fente, examen du fond d'œil dilaté ou rétinographie non mydriatique, mesure de la tension oculaire) – micro-albuminurie, créatininémie, kaliémie, bandelette urinaire – dosages du cholestérol, de ses fractions HDL et LDL et des triglycérides – ECG de repos – en fonction du contexte : dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse
Ne sont pas systématiques : échographie-Doppler artérielle, électromyogramme

(1) L'HbA1c, ou hémoglobine glyquée, reflète l'intégrale des glycémies sur une période de 2 à 3 mois. En chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), méthode de référence, les valeurs normales sont de 4 à 6 p. 100. L'HbA1c est abaissée en cas de raccourcissement de la durée de vie des hématies (hémolyse, hypersplénisme), d'interprétation difficile en cas d'hémoglobinopathie. Dans ces cas, on peut utiliser la fructosamine (mesure de l'ensemble des protéines glyquées plasmatiques) qui reflète le contrôle glycémique des trois dernières semaines ; elle est abaissée en cas de syndrome néphrotique.
(2) Plus souvent en cas de complications avérées.

Elles s'associent entre elles chez un même patient, ce qui rend difficile la prise en charge et le traitement, nécessitant le recours à plusieurs spécialistes entre lesquels une bonne coordination est indispensable.

Leur dénominateur commun est l'hyperglycémie chronique, en particulier via le phénomène général de glycation non enzymatique.

La micro-angiopathie est extrêmement dépendante du niveau et de la durée de l'hyperglycémie ; la macro-angiopathie l'est aussi, mais de façon moins exclusive.

Les études d'intervention ont montré, dans le DT1 et le DT2, qu'une diminution de 10 p. 100 de l'HbA1c réduisait de 30 p. 100 environ, sans effet de seuil, le risque de survenue ou de progression des complications de micro-angiopathie. Les effets du contrôle glycémique sur la réduction du risque de macro-angiopathie sont moins nets.

MICRO-ANGIOPATHIE

Rétinopathie diabétique

Toutes formes confondues, sa prévalence dépasse 80 p. 100 après 15 années de diabète mal équilibré.

Elle est souvent classée en trois stades :

— *non proliférante*, caractérisée par la présence de micro-anévrysmes et de microhémorragies ;

— *ischémique* ou *préproliférante*, caractérisée par des nodules cotonneux, des plages d'ischémie, des anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) ;

— *proliférante*, caractérisée par les néovaisseaux intra- et prérétiniens.

La rétinopathie proliférative peut se compliquer de rupture des néovaisseaux, source d'hémorragies intravitréennes répétées et de décollements de rétine, de glaucome néovasculaire et conduire à la cécité.

La rétinopathie œdémateuse peut s'associer à cette forme classique. Elle est fréquente chez les sujets âgés et très liée au contrôle de l'hyperglycémie et de l'hypertension artérielle. Lorsqu'elle atteint la macula elle est responsable d'une baisse d'acuité visuelle, éventuellement irréversible.

La rétinopathie est asymptomatique jusqu'au stade des complications. Elle doit être dépistée par un bilan ophtalmologique systématique annuel, fait par un examinateur entraîné. Les photographies non mydriatiques du fond d'œil (rétinographe) permettent un dépistage fiable à grande échelle. Les indications des examens complémentaires (dont l'OCT [*optical coherence tomography*] et l'angiographie à la fluorescéine) et du traitement relèvent de l'ophtalmologiste.

En dehors du contrôle glycémique et tensionnel, le traitement des formes graves de rétinopathie repose sur la photocoagulation rétinienne au laser, celui de l'œdème maculaire sur la photocoagulation en grille périmaculaire et les injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF.

Trois situations comportent un risque d'aggravation très rapide d'une rétinopathie et justifient une surveillance renforcée : la puberté, l'équilibration rapide d'un diabète très déséquilibré et la grossesse.

Néphropathie diabétique

Sa prévalence « n'est que » de l'ordre de 30 p. 100 car sa survenue dépend aussi d'une susceptibilité génétique. Son histoire naturelle est bien connue au cours du DT1. Il s'agit d'une glomérulopathie.

Une hypertrophie rénale et glomérulaire et une hyperfiltration glomérulaire peuvent être associées au déséquilibre glycémique franc au début du diabète ; ces anomalies sont réversibles.

La néphropathie débutante est marquée par une micro-albuminurie pathologique (supérieure à 30 mg/24 h ou, par approximation, supérieure à 20 mg/l). Une micro-albuminurie pathologique confirmée sur plusieurs prélèvements, en excluant les causes d'erreur (infection urinaire, activité sportive), a une forte valeur prédictive d'évolution vers les stades ultérieurs. Dès ce stade, la pression artérielle s'élève (initialement perte du cycle nycthéméral).

Le stade de néphropathie clinique est défini par une macroprotéinurie (supérieure à 300 mg/24 h), qui se majore progressivement et pouvant évoluer (mais pas obligatoirement) jusqu'au syndrome néphrotique. L'HTA se majore.

Dès qu'une macroprotéinurie est présente, la filtration glomérulaire diminue linéairement. En l'absence de traitement efficace, l'évolution se fait inéluctablement vers une insuffisance rénale chronique, terminale en 10 ans en moyenne.

Le diagnostic est facile au cours du DT1 devant une protéinurie sans hématurie et lorsque qu'une rétinopathie est présente. Les rares cas atypiques peuvent faire discuter une biopsie rénale. Au cours du DT2, le diagnostic est moins facile parce qu'une néphro-angiosclérose est souvent associée, que la néphropathie survient fréquemment en l'absence de rétinopathie et que d'autres lésions peuvent être en cause. L'indication de la biopsie rénale relève alors, au cas par cas, d'un avis spécialisé.

La recherche d'une sténose des artères rénales doit être systématique chez les patients qui ont un DT2, des lésions macrovasculaires, une HTA sévère et une insuffisance rénale. Elle peut conduire à un geste de revascularisation et doit rendre prudent dans l'utilisation des

bloqueurs du système rénine-angiotensine du fait du risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.

D'autres causes d'atteinte rénale peuvent s'associer chez un patient diabétique, en particulier les infections (notamment en cas de neuropathie vésicale), une nécrose papillaire, une insuffisance rénale sur obstacle, la prise de médicaments néphrotoxiques (AINS), les examens radiologiques utilisant les produits de contraste. Elles doivent être prévenues (éducation du patient) et systématiquement recherchées en cas d'aggravation d'une insuffisance rénale jusque-là stable.

Le traitement de la néphropathie diabétique repose, dès le stade de néphropathie débutante, quels que soient les chiffres de pression artérielle, sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, qui sont efficaces pour ralentir l'évolution (« néphroprotection »). Aux stades ultérieurs, le traitement de l'hypertension artérielle est très efficace. Tous les médicaments de l'HTA peuvent être utilisés. Les objectifs tensionnels étant inférieurs à 130/80 mmHg, des combinaisons de 3 à 5 médicaments peuvent être nécessaires.

La néphropathie diabétique est un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

NEUROPATHIES DIABÉTIQUES

Polyneuropathie sensitive chronique

C'est la forme la plus fréquente, se traduisant par des paresthésies, une abolition des réflexes ostéotendineux et des troubles des sensibilités superficielle (monofilament) et profonde (pallesthésie) bilatéraux et symétriques des membres inférieurs. Elle fait courir le risque de lésions podologiques négligées car indolores (mal perforant plantaire). L'électromyogramme n'a pas d'intérêt dans les formes typiques.

Formes douloureuses

Les formes douloureuses peuvent survenir de façon aiguë, tôt dans l'histoire du diabète ; elles sont invalidantes et peuvent s'accompagner d'un amaigrissement massif et d'une neuropathie végétative. Leur traitement repose sur le contrôle glycémique et les traitements antalgiques, dont certains anticonvulsivants (Rivotril®, Neurontin®, Tégrétol®, Lyrica®) et antidépresseurs (Laroxyl®, Cymbalta®). Une forme particulière est la neuropathie douloureuse thoraco-abdominale, source d'errances diagnostiques.

Mononévrites

Elles sont favorisées par le diabète : cruralgie, méralgie paresthésique, paralysie du sciatique poplité externe, atteintes des nerfs crâniens (notamment III, IV et VI).

Neuropathie végétative

La neuropathie végétative est de mauvais pronostic lorsqu'elle est symptomatique : elle touche en particulier le système cardiovasculaire (tachycardie de repos, hypotension orthostatique), le tube digestif (gastroparésie, diarrhée motrice, constipation), l'appareil urogénital (distension vésicale chronique, dysérection).

MACRO-ANGIOPATHIE

Épidémiologie

La maladie coronaire, les accidents vasculaires cérébraux, l'artériopathie des membres inférieurs sont 2 à 6 fois plus fréquents et plus sévères chez les patients diabétiques. La mortalité cardiovasculaire est multipliée par 2 à 3. Au cours du DT1, le risque absolu est faible car ces patients ont peu de facteurs de risque cardiovasculaires associés. Au cours du DT2, les complications de macro-angiopathie sont au contraire au premier plan. Dans les deux cas, les patients qui ont une néphropathie, dès le stade de micro-albuminurie pathologique, sont à très haut risque.

L'hyperglycémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. La relation entre le niveau d'HbA1c et le risque cardiovasculaire est linéaire à partir de 6,5 à 7 p. 100. Une augmentation du risque cardiovasculaire s'observe dès le stade d'hyperglycémie modérée à jeun.

Particularités de la maladie coronaire

Les patients diabétiques doivent être considérés, en termes de risque et de prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire, comme en situation de prévention secondaire. Pourtant, plusieurs études ont montré qu'ils sont insuffisamment traités (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aspirine, chirurgie de revascularisation, etc.).

L'*infarctus du myocarde* (IDM) peut être silencieux, diagnostiqué sur un ECG systématique ou indolore, révélé par des troubles

digestifs non spécifiques, une insuffisance cardiaque, un trouble du rythme, un accident vasculaire embolique, un déséquilibre du diabète. L'IDM est plus étendu chez les patients diabétiques et se complique plus fréquemment d'insuffisance cardiaque ; la mortalité précoce est augmentée.

L'*ischémie myocardique* est plus souvent silencieuse chez les patients diabétiques. L'utilité d'un dépistage systématique chez les sujets qui cumulent les facteurs de risque cardiovasculaire est discutée. Certains considèrent qu'il n'y a pas de bénéfice démontré à dépister et à traiter les lésions coronaires par rapport à un traitement médical optimal. L'ECG de repos est peu sensible et divers tests sont utilisés : l'ECG d'effort, la scintigraphie myocardique sensibilisée par l'effort et/ou l'injection de dipyridamole, l'échographie d'effort ou sous dobutamine. Lorsque le test de dépistage est positif une coronarographie est nécessaire, en tenant compte de la fonction rénale, pour poser l'indication éventuelle d'un geste de revascularisation, en sachant que le risque de resténose est également accru chez les patients diabétiques. L'intérêt diagnostique de méthodes non ou moins invasives (tomodensitométrie, IRM) est à l'étude.

Prévention de la macro-angiopathie au cours du diabète

Les données disponibles suggèrent l'effet bénéfique du contrôle glycémique. Les objectifs actuellement retenus sont de maintenir l'HbA1c au-dessous de 6,5 p. 100, sauf chez les sujets à très haut risque cardiovasculaire chez lesquels un objectif d'HbA1c de 7 à 8 p. 100 et l'absence d'hypoglycémies sont recommandés [1, 2].

Le contrôle de l'hypertension artérielle est très efficace pour réduire les complications cardiovasculaires dans leur ensemble. Les objectifs sont inférieurs à 130-140/80 mmHg. L'efficacité des IEC et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II a été bien établie, mais tous les médicaments sont efficaces et des associations de trois médicaments ou plus sont nécessaires chez la majorité des patients pour atteindre les objectifs.

Le *traitement des dyslipidémies* est essentiel. Les patients diabétiques bénéficient de la même réduction relative du risque cardiovasculaire que les sujets non diabétiques, donc d'une réduction du risque absolu supérieure. Les objectifs visés sont très bas, même en prévention primaire : moins de 1 g/l pour le LDL-cholestérol et moins de 1,50 g/l pour les triglycérides. L'efficacité des hypolipémiants en prévention primaire et secondaire n'est démontrée que pour les statines.

Le *sevrage du tabagisme* et l'*aspirine* à doses préventives (100 à 250 mg/j) font partie des mesures de prévention. La rétinopathie, même proliférante, n'est pas une contre-indication à l'aspirine.

Cardiopathie diabétique

L'insuffisance cardiaque sans rapport direct avec des lésions des gros troncs coronaires est une complication fréquente du diabète. Elle est multifactorielle, secondaire à l'hypertension artérielle, à des lésions de la microcirculation, à des altérations de la contractilité et de la relaxation.

Autres lésions de macro-angiopathie

L'artériopathie des membres inférieurs est plus fréquente chez les patients diabétiques, souvent distale. La claudication intermittente douloureuse peut être absente du fait d'une neuropathie associée. La survenue de lésions trophiques est un facteur de mauvais pronostic (*voir* plus loin, « Pied diabétique »).

Les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents et de moins bon pronostic chez les patients diabétiques. Les lésions sténosantes des carotides sont plus fréquentes.

COMPLICATIONS RHUMATOLOGIQUES

Elles sont très fréquentes, en particulier : capsulite rétractile de l'épaule, syndrome du canal carpien, doigts à ressaut, maladie de Dupuytren, chéiro-arthropathie (enraidissement pseudo-sclérodermique des mains) et maladie de Morton. L'infarctus musculaire est une complication quasi spécifique du diabète.

PIED DIABÉTIQUE

Les patients diabétiques, qui ont une neuropathie sensitive et/ou une artériopathie des membres inférieurs, sont à très haut risque de complications podologiques. Le risque d'amputation est multiplié par 20.

Les complications podologiques sont souvent la conséquence de négligences successives : négligence des conseils de prévention (chaussage, hygiène, inspection régulière, soins traumatisants…), négligence des lésions par le patient parce qu'elles sont indolores et retard à la prise de conscience de la gravité par les médecins. Toute plaie du pied chez un patient diabétique à risque doit être considérée comme une urgence.

Les éléments initiaux qui doivent conduire à l'hospitalisation sont les signes de gravité généraux (sepsis) ou locaux (écoulement purulent, inflammation locale ou régionale, érysipèle, cellulite), l'exis-

tence d'une artériopathie, le déséquilibre du diabète et des conditions sociales défavorables.

On distingue les lésions neuropathiques sans participation vasculaire majeure, dont l'exemple type est le mal perforant plantaire, et les lésions artériopathiques ou mixtes, responsables de gangrènes. Dans les deux cas, l'infection vient très souvent compliquer les lésions trophiques.

Le mal perforant plantaire est favorisé par la perte de sensibilité et les troubles de la statique du pied (points d'appui anormaux, affaissement de la voûte plantaire, au maximum ostéo-arthropathie diabétique et pied cubique de Charcot). Les zones d'hyperkératose plantaire sont responsables de décollements superficiels qui se fistulisent. Les plans sous-cutanés puis l'os et/ou les articulations sont rapidement atteints par l'infection. L'aspect clinique est faussement rassurant. La lésion est indolore. Le bilan des lésions comporte la recherche d'un contact osseux, des prélèvements bactériologiques profonds, des radiographies à la recherche d'une ostéite (répétées et/ou complétées par une scintigraphie, une tomodensitométrie ou une IRM) et un examen artériel clinique et en échographie-Doppler.

Une prise en charge en milieu spécialisé est nécessaire. Le traitement comporte une mise en décharge absolue jusqu'à cicatrisation, une antibiothérapie adaptée (probabiliste uniquement en cas d'urgence), des soins locaux, en particulier la mise à plat de l'hyperkératose. Un geste chirurgical, jamais urgent, toujours limité, peut être nécessaire. La vaccination antitétanique doit être vérifiée ou refaite.

Les lésions à composante ischémique ou mixte sont difficiles à traiter. L'hospitalisation est indispensable, de préférence en milieu spécialisé. Un bilan vasculaire (mesure de la pression transcutanée d'oxygène, des pressions systoliques distales, échographie-Doppler) est toujours nécessaire. L'exploration angiographique recherche des lésions revascularisables par angioplastie ou pontage, y compris distaux, pour limiter la zone de nécrose et permettre la cicatrisation.

INFECTIONS ET DIABÈTE

Toutes les infections sont plus fréquentes lorsque le diabète est mal contrôlé.

Les infections urinaires et les bactériuries asymptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques que dans la population générale. En dehors de la grossesse, le traitement des bactériuries asymptomatiques reste discuté. Il est admis de traiter les cystites par antibiothérapie conventionnelle mais pour une durée minimale de 5 jours, les pyélonéphrites non compliquées pendant 14 jours, initialement en hospitalisation. La pyélonéphrite emphysémateuse est une

forme très rare mais particulièrement grave d'infection urinaire, qui survient presqu'exclusivement chez les patients diabétiques, le plus souvent due à *E. coli*.

L'otite externe nécrosante survient volontiers chez les sujets âgés après un traumatisme minime du conduit auditif externe, se traduit par un écoulement purulent chronique et évolue de façon torpide vers une infection locorégionale grave. Les germes le plus souvent en cause sont *Pseudomonas æruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

TRAITEMENT

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

Le traitement du DT1 relève d'une prise en charge spécialisée. Il repose sur une insulinothérapie (optimisée), administrée par voie sous-cutanée, mimant l'insulinosécrétion physiologique, une autosurveillance glycémique capillaire pluriquotidienne pour en adapter les doses et une éducation thérapeutique. En général, les patients se connaissent bien et savent gérer leur traitement.

Règles absolues

Au cours du DT1, l'insulinothérapie ne doit jamais être interrompue, même chez un patient à jeun, même en cas d'hypoglycémie. Le risque est celui de l'acidocétose qui peut survenir en quelques heures (par exemple, en cas d'infection). Au minimum, l'insulinothérapie basale doit être maintenue, éventuellement associée à une perfusion de glucose.

Un patient DT1 qui a des troubles digestifs interdisant l'alimentation doit être hospitalisé pour assurer les apports en glucose par voie IV et le maintien de l'insulinothérapie.

En dehors des urgences métaboliques, quelques principes de base

L'objectif d'une normoglycémie stricte (glycémies comprises entre 0,8 et 1,4 g/l en permanence) est un idéal rarement atteint. Sauf exception, il est très difficile d'obtenir un bon contrôle (HbA1c inférieure à 7 p. 100) sans alternance fréquente d'hyper- et d'hypoglycémies.

L'insulinothérapie (Tableau 97-II) doit couvrir les besoins de base (indépendants de l'alimentation) par une ou deux injections d'insuline

Tableau 97-II **Principales caractéristiques des insulines commercialisées (2013).**

Famille	Nom commercial[1]	Pharmacocinétique[2]			Utilisation	Observations
		Début d'action	Pic	Durée d'action utile		
Analogues rapides de l'insuline	Humalog® Novorapid® Apidra®	Quelques minutes[3]	60 à 90 min	3 à 4 h	Une injection avant chaque repas	Insuline soluble, miscible
Insulines d'action rapide[4]	Actrapid® Umuline Rapide®[5] Insuman Rapide®[5]	30 à 45 min	2 h	4 à 6 h	Une injection avant chaque repas	Insuline soluble, miscible
Insulines d'action intermédiaire	Insulatard NPH® Umuline NPH® Insuman Basal®	1 à 2 h	4 à 6 h	12 h	Une ou deux injections par jour[6]	Remettre en suspension avant injection
Mélanges pré-établis insuline rapide/NPH	Mixtard 30®[5] Umuline Profil 30®[5] Insuman Comb 15, 25, 50®[5]	30 à 45 min	2 à 4 h	12 h	Deux injections par jour	Le chiffre indique le pourcentage d'insuline rapide De nombreux mélanges existent Exemples : Mixtard 30 ou Umuline Profil 30 = 30 p. 100 rapide/70 p. 100 NPH

(*suite*)

Tableau 97-II **Principales caractéristiques des insulines commercialisées (2013)** (*suite*).

Famille	Nom commercial(1)	Pharmacocinétique(2)			Utilisation	Observations
		Début d'action	Pic	Durée d'action utile		
Mélanges pré-établis analogue rapide/NPL (équivalent de NPH)	Novomix 30, 50, 70®(5) Humalog Mix 25, Mix 50®(5)	Quelques minutes	60 à 90 min(3)	12 h	Deux injections par jour	Le chiffre indique le pourcentage d'analogue rapide Exemple : Novomix 30 = 30 p. 100 analogue rapide/70 p. 100 NPH Humalog Mix 50 = 50 p. 100 analogue rapide/50 p. 100 NPH
Analogues lents de l'insuline	Lantus® Lévémir®	Plusieurs heures	Pas de pic	Environ 24 h Environ 20 h	Une injection par jour Une ou deux injections par jour(6)	Insulines solubles, non miscibles

(1) Des exemples des insulines les plus utilisées figurent dans ce tableau. Toutes les insulines commercialisées en France sont concentrées à 100 UI/ml, quelle que soit leur présentation (flacons, stylos préremplis, cartouches pour stylo).
(2) Pharmacocinétique par voie sous-cutanée ; valeurs données à titre indicatif (fortes variations intra- et interindividuelles).
(3) Ne pas laisser de délai entre l'injection et le repas : risque d'hypoglycémie précoce.
(4) Seule insuline utilisable pour la voie IV.
(5) Utiliser une dénomination précise des insulines : « Umuline » ou « Insuman » sont des noms génériques de gamme d'insulines qui ne préjugent pas du type d'insuline (rapide, NPH, etc.). De même, « Mixtard® », « Profil® » ou « Humalog Mix® » ne préjugent pas des proportions du mélange.
(6) Selon le schéma d'insulinothérapie utilisé.

Autres modalités d'administration : les pompes externes, utilisant l'insuline rapide ou ses analogues, fonctionnent en boucle ouverte : c'est le patient qui règle les débits de base et les bolus.

de type NPH ou d'analogue lent (basale) et les besoins prandiaux par une injection d'un analogue rapide de l'insuline (bolus) avant chaque repas apportant des glucides. On peut également administrer un analogue rapide par une infusion sous-cutanée continue à débit variable à l'aide d'une pompe externe.

Les besoins en insuline sont très variables d'un individu à l'autre, en moyenne de l'ordre de 0,7 à 0,8 UI/kg/j, toutes injections confondues, environ moitié basale, moitié bolus. Le bolus n'est pas nécessairement le même à chaque repas.

Chaque dose du schéma doit être adaptée indépendamment, en premier lieu en fonction des résultats observés les jours précédents dans la période d'action de cette insuline.

La technique d'injection est souvent négligée, ce qui induit une instabilité glycémique. Les injections doivent être faites perpendiculairement au sommet d'un pli cutané. Les sites les plus utilisés sont la ceinture abdominale, les cuisses, les fesses. Une rotation des points d'injection dans chaque site doit être assurée pour éviter les lipohypertrophies, sources d'une grande variabilité d'action. Il est préférable d'éviter les injections dans les bras (risque d'intramusculaire avec un effet brutal et bref de l'insuline).

Plaidoyer contre le « protocole insuline rapide selon glycémie capillaire »

Ce protocole (souvent dit « Actrapid® selon dextro ») consiste à injecter en sous-cutané une dose d'insuline d'action rapide, choisie en fonction de la glycémie capillaire instantanée, mesurée toutes les 4 à 6 heures. Il ne peut pas donner de bons résultats. Lorsque la glycémie est élevée, l'injection d'une forte dose d'insuline d'action rapide fait baisser la glycémie brutalement. Si la glycémie suivante est normale l'injection est réduite, voire sautée et la glycémie remonte fortement. La survenue d'une hypoglycémie conduit à un « resucrage », souvent excessif (l'hypoglycémie fait peur) et à l'omission de l'injection suivante : la glycémie remonte d'autant plus, etc. Une grande instabilité glycémique est ainsi induite.

Ce protocole est inefficace, voire dangereux. Il est plus logique d'assurer une insulinothérapie basale et de la compléter, éventuellement, par des suppléments d'insuline rapide au moment des repas.

> *Rappel* : l'administration d'insuline par voie intraveineuse impose une surveillance glycémique au minimum horaire et n'est donc pas réalisable en salle.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Principes généraux

Les recommandations françaises ont été actualisées en janvier 2013 [1]. Le consensus des experts de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes a également été validé par la Société francophone du diabète [2].

Les objectifs glycémiques doivent être stricts (HbA1c inférieure ou égale à 6,5 à 7 p. 100) chez la plupart des patients. Ils doivent être relevés (HbA1c inférieure ou égale à 8 p. 100) dans certaines situations (personnes âgées fragiles, patients ayant des antécédents de complication macrovasculaire évoluée ou une insuffisance rénale sévère ou terminale). La perte progressive de l'insulinosécrétion rend inévitable une majoration progressive du traitement. Le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire est nécessaire. Le patient ayant un DT2 doit donc prendre un nombre élevé de comprimés et l'observance est médiocre. L'éducation thérapeutique est un facteur essentiel de l'efficacité du traitement. L'utilité de l'autosurveillance glycémique capillaire est discutée ; elle doit être proposée au cas par cas.

Les mesures diététiques sont souvent négligées. La réduction des apports caloriques doit être réaliste et porter plus sur les lipides que sur les glucides, avec pour objectif une réduction pondérale de 5 à 10 p. 100. Une activité physique régulière (30 à 45 minutes, trois fois par semaine) fait également partie du traitement. Ces mesures sont au moins aussi efficaces qu'une monothérapie par un hypoglycémiant.

Trois classes majeures d'hypoglycémiants sont disponibles (Tableau 97-III).

— les *sulfamides hypoglycémiants* et les glinides stimulent l'insulinosécrétion endogène ;

— la *metformine* (biguanide) agit essentiellement en diminuant la production hépatique de glucose ;

— les *analogues du GLP-1* (*glucagon-like peptide 1*), administrés par voie sous-cutanée, stimulent l'insulinosécrétion en réponse au glucose (effet incrétine), inhibent la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et réduisent la prise alimentaire.

En monothérapie, à dose maximale, ces médicaments font baisser l'HbA1c d'environ 1 à 1,5 p. 100.

Les inhibiteurs des α-glucosidases intestinales agissent en inhibant l'absorption intestinale des glucides complexes. Les inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4), ou gliptines, administrés par voie orale, diminuent la dégradation du GLP-1 endogène. Les gliflozines, dont la commercialisation est attendue, font baisser la glycémie en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose. Ces trois classes sont moins efficaces (réduction de l'HbA1c de moins de 1 p. 100). Les

Tableau 97-III **Principales caractéristiques des traitements du DT2[1] (2013).**

Famille	DCI	Spécialité	Posologies habituelles (dose totale par jour)	Avantages	Inconvénients	Principaux effets secondaires	Contre-indications/ précautions
Sulfamides génériques				Vieilles molécules	Prise de poids Risque d'interactions médicamenteuses	Hypoglycémies[2] Prise de poids	IR sévère[3], IH[4] Allergie aux sulfamides Pas d'association au miconazole
	Glibenclamide	Daonil®, Hémi-Daonil®,	1,25 à 15 mg				
	Gliclazide	Diamicron 30® Diamicron 60LM®	30 à 120 mg	Prise unique			
	Glimépiride	Amarel®	1 à 6 mg	Prise unique			
Glinide générique	Répaglinide	NovoNorm® Cp à 0,5 ; 1 ; 2 mg	0,5 à 4 mg par repas	Utilisable en cas d'IR modérée/sévère Durée d'action brève	Prises multiples, au début de chaque repas	Hypoglycémies	IH sévère

(*suite*)

Tableau 97-III **Principales caractéristiques des traitements du DT2[1] (janvier 2013)** (*suite*).

Famille	DCI	Spécialité	Posologies habituelles (dose totale par jour)	Avantages	Inconvénients	Principaux effets secondaires	Contre-indications/précautions
Biguanide générique	Metformine	Glucophage® Stagid®	500 à 3 000 mg	Vieille molécule Pas de prise de poids Pas d'hypoglycémie[5]	À prendre au milieu de chaque repas	Troubles digestifs fréquents Acidose lactique[6]	IR sévère, IH, insuffisance cardiaque[7], respiratoire Situations à risque de collapsus Interrompre avant une anesthésie ou une injection de produit de contraste iodé[8]
Analogues du GLP-1				Perte de poids Pas d'hypoglycémie[5]	Voie sous-cutanée Effets secondaires à long terme ?	Troubles digestifs fréquents à l'initiation Rares cas de pancréatite aiguë et d'insuffisance rénale aiguë	IR sévère Interrompre le traitement en cas de déshydratation aiguë
	Exénatide	Byetta®	20 µg en 2 injections				
	Liraglutide	Victoza®	1,2 à 1,8 mg en 1 injection				

(*suite*)

Tableau 97-III (*suite*).

Famille	**DCI**	**Spécialité**	**Posologies habituelles (dose totale par jour)**	**Avantages**	**Inconvénients**	**Principaux effets secondaires**	**Contre-indications/ précautions**
Inhibiteurs de DPP-4 ou gliptines(9)				Pas de prise de poids Pas d'hypoglycémie(5)	Effets secondaires à long terme ?	Troubles digestifs Infections ORL Pancréatite ?	IR sévère
	Sitagliptine	Januvia®, Xelevia®	100 mg				
	Vildagliptine	Galvus®	100 mg				
	Saxagliptine	Onglyza®	5 mg				
Inhibiteurs des α-glucosidases générique	Acarbose	Glucor®	150 à 300 mg	Pas d'hypoglycémie(5) Utilisable en cas d'IR modérée/sévère	À prendre au début de chaque repas	Troubles digestifs très fréquents	IR sévère

(1) Des exemples des spécialités les plus utilisées figurent dans ce tableau. Tous sont contre-indiqués de principe pendant la grossesse.
(2) Les hypoglycémies dues aux sulfamides sont fréquentes, le plus souvent bénignes. Les hypoglycémies sévères (coma) justifient une surveillance d'au moins 48 heures en hospitalisation.
(3) IR : insuffisance rénale. Les hypoglycémiants peuvent être utilisés en cas d'insuffisance rénale modérée, mais pour la plupart doivent être interrompus en cas d'insuffisance rénale sévère.
(4) IH : insuffisance hépatique.
(5) En monothérapie.
(6) L'acidose lactique directement imputable au traitement par metformine est exceptionnelle ; le plus souvent, une autre cause d'acidose lactique en est à l'origine.
(7) L'utilisation de la metformine est possible chez le patient insuffisant cardiaque contrôlé et chez le sujet âgé, à condition d'adapter la posologie à la fonction rénale.
(8) Par précaution, on arrête l'administration de biguanide avant un examen avec produit de contraste, mais la notion classique d'arrêt « 48 heures avant » n'est plus de mise (*voir* Vidal®).
(9) Certaines gliptines sont commercialisées en association à la metformine, par exemple Janumet®, Eucreas®, Velmetia®.

thiazolidinediones (ou glitazones) ne sont plus commercialisées en France. D'autres molécules sont en développement.

Les traitements spécifiques de l'obésité (chirurgie bariatrique) font indirectement partie de ceux du DT2.

Conduite du traitement

En dehors d'une situation d'urgence

Lors de la découverte d'un DT2 peu déséquilibré, les mesures diététiques et l'activité physique sont toujours nécessaires, souvent efficaces au moins partiellement.

Une monothérapie à dose progressivement maximale ou une bithérapie à doses réduites est ensuite prescrite. Le choix initial est guidé par le contexte, les contre-indications éventuelles et les effets secondaires potentiels. À chaque fois que possible, la metformine doit être prescrite en première intention. Le maintien des objectifs conduit de toute façon à majorer le traitement vers une bi-, voire une trithérapie.

Si les objectifs ne sont pas atteints (seuil d'intervention proposé HbA1c supérieure à 8 p. 100) ou en cas de contre-indication aux hypoglycémiants, l'insulinothérapie est nécessaire. Initialement, elle est associée aux hypoglycémiants oraux, sous forme d'une injection unique d'insuline NPH ou d'insuline lente au coucher (insulinothérapie *bed time*). L'objectif est de freiner la production hépatique de glucose nocturne, responsable de l'hyperglycémie à jeun. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtenir une glycémie à jeun normale (0,80 à 1,20 g/l) ; elle est souvent élevée du fait de l'insulinorésistance (de l'ordre de 0,4 UI/kg). Lorsque les objectifs ne sont pas atteints, une insulinothérapie exclusive est nécessaire, selon des modalités proches de celle du DT1.

Insulinothérapie transitoire

Elle est nécessaire dans diverses circonstances qui orientent ses modalités :

— période encadrant une intervention chirurgicale ;

— situation potentielle d'instabilité hémodynamique ou métabolique ou à risque d'insuffisance rénale aiguë (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, sepsis, etc.) ;

— traitement hyperglycémiant, en premier lieu corticothérapie ;

— complication du diabète justifiant l'obtention rapide d'un excellent contrôle glycémique (mal perforant plantaire infecté, neuropathie aiguë douloureuse) ;

— grossesse.

Ces situations correspondent à des urgences ou relèvent d'un avis diabétologique.

Comment instaurer une insulinothérapie en salle

• En dehors du contexte d'urgence métabolique, en attendant le passage d'un diabétologue.

• Ne pas viser une normoglycémie stricte d'emblée ; à court terme, il n'est pas dangereux que la glycémie soit modérément élevée, notamment après un repas, pourvu qu'elle redescende en quelques heures. En revanche, les effets délétères des hypoglycémies ont été suggérés dans certaines situations (réanimation).

• Instaurer en premier lieu une insulinothérapie basale qui met le patient à l'abri d'un déséquilibre majeur. On peut utiliser deux injections quotidiennes de NPH ou de Lévémir® ou une injection de Lantus®.

• Les doses de départ sont, selon le degré d'insulinorésistance estimé cliniquement (patient mince ou obèse), de 0,3 à 0,4 UI/kg/j au total (par exemple, pour un patient de 80 kg pour 1,70 m : NPH 14 unités matin et soir). Elles seront ensuite augmentées de 2 en 2 en fonction des résultats de la surveillance glycémique capillaire faite au moins avant chaque repas et au coucher.

• Pas de « protocole insuline rapide selon glycémie capillaire » (*voir* plus haut).

PATIENT DIABÉTIQUE À JEUN POUR UN EXAMEN

• Obtenir les rendez-vous en début de matinée (quand le patient est naturellement à jeun).

• *Patient traité par hypoglycémiants oraux* : suspendre la prise jusqu'à reprise de l'alimentation normale.

• *Patient traité par insuline* : maintenir l'injection d'insuline basale. Si l'injection du matin est un mélange (par exemple, 20 unités d'Humalog Mix® 25) administrer seulement la partie basale (75 p. 100 de 20, soit 15 unités de NPH). Maintenir la surveillance glycémique capillaire. La pose d'une perfusion de sérum glucosé à 10 p. 100 est conseillée pour éviter une hypoglycémie qui compromettrait la réalisation de l'examen.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis, HAS, janvier 2013 (www.has-sante.fr).
2. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Médecine des Maladies métaboliques, 2012, hors-série 2, *6*.

Chapitre 98

Dyslipidémies

Claire Carette et Suzanne Laroche

Les dyslipidémies, en particulier les hypercholestérolémies, sont une cause majeure d'athérosclérose et de ses complications cardiovasculaires comme la coronaropathie. L'athérosclérose est une inflammation chronique induite et entretenue par l'excès de cholestérol circulant et notamment le LDL-cholestérol (LDLc) qui représente la fraction la plus athérogène du cholestérol. La prise en charge d'une dyslipidémie fait partie de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaires et doit être adaptée au risque cardiovasculaire du patient. La démarche thérapeutique comprend schématiquement :

— l'identification et la confirmation de l'anomalie lipidique ;

— la recherche d'antécédents familiaux de dyslipidémies et le recueil des facteurs de risque caridovasculaires ;

— le traitement et les objectifs qui s'y rapportent.

BILAN LIPIDIQUE

Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'exploration d'une anomalie lipidique (Tableau 98-I). Tous les adultes (de moins de 80 ans) doivent être dépistés dès lors qu'ils ont un facteur de risque, mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan lorsqu'il est normal. Le dosage des apolipoprotéines (protéines constitutives des lipoprotéines qui transportent le cholestérol et les triglycérides sous forme soluble) n'est pas recommandé en pratique clinique.

Tableau 98-I **Exploration d'une anomalie lipidique.**

Un bilan lipidique comprend la détermination, après 12 h de jeûne, des paramètres biologiques suivants :
– aspect du sérum (clair, opalescent ou lactescent)
– cholestérol total et triglycérides
– HDL-cholestérol
– LDL-cholestérol calculé par la formule de Friedwald si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l :
LDLc (g/l) = CT – HDLc – TG/5
N.B. : facteurs de conversion de mmol/l en g/l : cholestérol × 0,387 et triglycérides × 0,875
Chez un patient sans facteur de risque, le bilan est considéré comme normal si :
– LDLc < 1,60 g/l
– TG < 1,50 g/l
– HDLc > 0,40 g/l
En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable

CLASSIFICATION DES DYSLIPIDÉMIES

De nouveaux critères génétiques, physiopathologiques vont probablement apparaître, mais l'OMS a retenu la classification de Fredrickson qui, en 1967, a distingué par électrophorèse cinq types d'hyperlipidémies, suivant le type de lipoprotéines qui augmentait le plus dans le sang des patients (Tableau 98-II).

DYSLIPIDÉMIES FAMILIALES

En dehors des hypercholestérolémies pures ou mixtes, très fréquentes et d'origine polygénique, il faut penser à ces formes plus rares de dylipidémies familiales d'origine monogénique :

• Par mutation du *gène du LDL-récepteur* :

— forme hétérozygote fréquente (1/500 dans la population) : élévation importante du LDLc entre 2 et à 5 g/l ; dépôts lipidiques carac-

Tableau 98-II **Classification de Fredrickson.**

Phénotype	**Lipoprotéines élevées**	**Cholestérolémie**	**Triglycéridémie**	**Athérogénicité**	**Pourcentage des dyslipidémies**
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rare	< 1
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5

téristiques (xanthomes tendineux, arc cornéen prématuré) et risque cardiovasculaire élevé ;

— forme homozygote exceptionnelle (1/1 000 000 dans la population) : élévation majeure du LDLc supérieur 5 g/l ; dépôts lipidiques xanthomateux présents dès l'enfance et complications athéromateuses survenant dès la première décennie.

• Liée à une *mutation de l'apolipoprotéine B*, entraînant une gêne à la reconnaissance du récepteur du LDL :

— fréquence de l'ordre de 1/600 dans la population ;

— LDLc classiquement entre 2 et 3 g/l ;

— xanthomes rares.

• *Dysbêtalipoprotéinémie* (type III) :

— rare, environ 1/5 000 à 1/10 000 ;

— prédisposition génétique nécessaire : isoforme E_2 de l'apolipoprotéine E à l'état homozygote E_2/E_2 et un autre facteur : surpoids, diabète, hypothyroïdie, certains traitements ;

— cholestérol total : 3 à 6 g/l et triglycérides : 4 à 10 g/l ;

— xanthomes plans palmaires et xanthomes tubéreux jaune orangé caractéristiques mais rares. ;

— risque cardiovasculaire élevé ;

— traitement : diététique et fibrates plus efficaces que les statines dans cette forme.

DYSLIPIDÉMIES SECONDAIRES

Elles sont présentées dans le tableau 98-III.

ÉPIDEMIOLOGIE

En 2006-2007, selon les données de l'enquête Mona Lisa, la dyslipidémie concernait 48 p. 100 de la population adulte française âgée de 35 à 64 ans [3]. La prévalence de l'hypercholestérolémie était de 36,9 p. 100 des adultes âgés de 35 à 64 ans, soit 9,1 millions de personnes : 27,5 p. 100 de la population présentait une hypercholestérolémie pure, 3,1 p. 100 une hypercholestérolémie mixte, 4,1 p. 100 une hypercholestérolémie associée à une faible HDL-cholestérolémie et 1,8 p. 100 de la population présentait les trois anomalies lipidiques. L'hypertriglycéridémie pure concernait 2,4 p. 100 de la population des 35-64 ans.

Tableau 98-III **Principales causes de dyslipidémies secondaires.**

Causes	Types de dyslipidémies
Hypothyroïdie	Hypercholestérolémie ou dyslipidémie mixte
Cholestase	Hypercholestérolémie
Syndrome néphrotique	Dyslipidémie mixte
Insuffisance rénale chronique	Hypertriglycéridémie ou dyslipidémie mixte
Alcool	Hypertriglycéridémie
Diabète	Hypertriglycéridémie
Œstrogènes	Hypertriglycéridémie
Corticoïdes	Hypertriglycéridémie ou dyslipidémie mixte
Antirétroviraux	Hypertriglycéridémie
Ciclosporine	Hypercholestérolémie ou dyslipidémie mixte

Facteurs de risque cardiovasculaires

Il faut les prendre en compte pour calculer le niveau de risque des patients selon les recommandations de l'Afssaps de 2005 [1] :

– âge (50 ans et plus chez l'homme, 60 ans et plus chez la femme) ;

– antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin, infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin ;

– tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;

– hypertension artérielle permanente, traitée ou non ;

– diabète de type 2, traité ou non ;

– HDLc inférieur ou égal à 0,4 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe.

TRAITEMENT

En France, les hypolipémiants disponibles sur le marché sont :

— les statines : simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine et rosuvastatine ;

— les fibrates : fénofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate ;

— les résines échangeuses d'ions : colestyramine ;

— les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol total : ézétimibe.

Il est recommandé de prescrire les traitements ayant démontré leur efficacité sur des événements cliniques plutôt que sur des événements biologiques [1, 2, 4]. Dans l'hypercholestérolémie pure ou mixte, les statines ayant démontrées leur efficacité sur des preuves cliniques (morbi-mortalité

cardiovasculaire) sont le traitement de première intention. Les autres traitements médicamenteux (résines, ézétimibe, fibrates) sont recommandés en seconde intention ou dans les circonstances suivantes :
— intolérance aux statines ;
— association d'un LDLc inférieur à 1 g/l (2,6 mmol/l) de triglycérides élevés et d'un HDLc bas.

OBJECTIF DE TRAITEMENT

Les recommandations françaises de l'Afssaps de 2005 concernant la prise en charge des dyslipidémies proposaient l'arbre décisionnel synthétisé ci-dessous [1] :
— tout patient ayant un LDLc supérieur à 1,6 g/l (4,1 mmol/l) ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire doit bénéficier d'une prise en charge diététique. Cette dernière doit être associée à la correction des autres facteurs de risques cardiovasculaires ;
— en prévention primaire chez le patient à risque cardiovasculaire faible : le traitement diététique doit être proposé en monothérapie pendant au moins 3 mois et est poursuivi même si l'objectif thérapeutique est atteint. Si l'objectif n'est pas atteint au-delà des 3 mois, un traitement médicamenteux doit être instauré ;
— pour le patient à haut risque cardiovasculaire : le traitement médicamenteux doit être instauré le plus tôt possible et associé à la prise en charge diététique et à la correction des autres facteurs de risque.

L'abaissement des concentrations sériques de LDLc est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par le traitement hypolipémiant. En 2011, la Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'athérosclérose ont émis des recommandations communes exhaustives sur le diagnostic et la prise en charge des différentes dyslipidémies [2]. L'évaluation du risque cardiovasculaire est centrale dans cette prise en charge et les objectifs de traitement ont été actualisés et revus à la baisse, notamment en cas de risque cardiovasculaire élevé (LDLc inférieur à 0,7 g/l).

SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Le contrôle des transaminases est impératif au moins une fois dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement.

Si le dosage initial des CPK avant l'instauration du traitement n'est pas justifié scientifiquement (excepté dans certaines situations à risque), tout symptôme musculaire inexpliqué apparaissant sous traitement doit conduire à ce dosage. Cette surveillance est valable pour les fibrates, les statines et l'ézétimibe seul ou en association aux statines.

CONCLUSION

Les dernières recommandations européennes de 2011 sur les dyslipidémies apportent énormément d'informations sur l'ensemble des situations cliniques rencontrées en pratique [2]. Le traitement hypolipémiant est dominé par les statines, mais quelques associations thérapeutiques existent [4]. L'abaissement des concentrations sériques de LDLc est le meilleur indicateur d'efficacité de la prévention cardiovasculaire par le traitement hypolipémiant. Les objectifs thérapeutiques sont stricts et fonction du niveau de risque cardiovasculaire. De nouvelles molécules sont en développement et pourraient être disponibles dans les toutes prochaines années, notamment pour les situations à haut risque cardiovasculaire, si leur rapport bénéfice/risque est favorable.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis, Afssaps, 2005.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011, *217* : 3-46.
3. Ferrières J, Bongard V, Dallongeville J et al. Trends in plasma lipids, lipoproteins and dyslipidaemias in French adults, 1996-2007. Arch Cardiovasc Dis, 2009, *102* : 293-301.
4. Haute Autorité de santé. Efficacité et efficience des hypolipémiants, analyse centrée sur les statines, 2010 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/5_statines-argumentaire_complet_maj_sept_2010.pdf).

Chapitre 99

Obésité de l'adulte

Claire Carette et Sébastien Czernichow

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. L'obésité est une maladie chronique, avec des stades évolutifs différents. Sa physiopathologie est liée à un état inflammatoire de bas grade du tissu adipeux. L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille, couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez les adultes (Tableau 99-I). Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m^2. L'IMC est corrélé à la quantité de masse adipeuse, mais il doit toutefois être considéré comme une indication approximative car, au niveau individuel, il ne correspond pas nécessairement à la même masse grasse selon les individus. Il existe différentes méthodes de mesure de la composition corporelle : l'impédancemétrie (utilisable en routine mais qui présente des limites techniques) ou l'absorptiométrie biphotonique (ou DEXA) qui est la référence mais n'est pas d'usage clinique courant en dehors des services spécialisés [1].

Tableau 99-I **Classification du surpoids et de l'obésité par l'IMC.**

	IMC
Poids normal	18,5 à 24,9 kg/m^2
Surpoids	25 à 29,9 kg/m^2
Obésité de classe I (modérée)	30 à 34,9 kg/m^2
Obésité de classe II (sévère)	35 à 39,9 kg/m^2
Obésité de classe III (morbide)	≥ 40 kg/m^2

Pour les IMC entre 25 et 35 kg/m^2, la HAS recommande de compléter l'examen clinique par la mesure du tour de taille (TT) à mi-distance entre la dernière côté et le sommet de la crête iliaque. Le TT est un indicateur de l'excès de graisse abdominale et viscérale qui est associé, indépendamment de l'IMC, à des complications métaboliques et vasculaires [3].

ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2012, les résultats de l'étude française ObEpi montrent que 32,3 p. 100 des adultes de 18 ans et plus sont en surpoids et 15 p. 100 présentent une obésité. Le tour de taille est passé de 85,2 cm en 1997 à 90,5 cm en 2012, soit plus 5,3 cm au total en 15 ans, quel que soit le sexe. La proportion de personnes obèses chez les 65 ans et plus est de 18,7 p. 100 [4]. La prévalence de l'obésité et le tour de taille augmentent régulièrement avec l'âge, ce qui, compte tenu du vieillissement de la population, est un enjeu de santé publique majeur. De plus, la prévalence de l'obésité morbide ou de classe III est passée de 0,3 p. 100 de la population en 1997 à 1,2 p. 100 en 2012, soit un peu plus de 550 000 personnes. Au total, près de 7 millions de français sont en situation d'obésité.

SURMORTALITÉ EN FONCTION DE L'IMC

Dans la plupart des études de cohortes publiées à ce jour, les mesures d'adiposité globale ou abdominale sont associées à la mortalité, notamment cardiovasculaire et par cancer [2]. Cette association suit une forme en J ou en U et le taux de mortalité globale augmente fortement lorsque celui-ci dépasse 35 kg/m^2.

ÉTIOLOGIE

L'obésité est reconnue comme une maladie chronique par l'OMS depuis 1997 et sa forme commune présente différents stades évolutifs avec une aggravation progressive favorisée par les régimes restrictifs successifs, responsables d'un « yoyo » pondéral ascendant.

Il faut distinguer les *obésités secondaires* de l'*obésité commune* qui est considérée comme une maladie polygénique et environnementale en lien avec les modifications récentes de notre style de vie.

Parmi les obésités secondaires, peuvent être recherchées :

— des perturbations endocriniennes : hypercorticisme, hypothyroïdie ou déficit en hormone de croissance ;

— une tumeur hypothalamique ou hypophysaire ;

— des syndromes génétiques comme le syndrome de Prader-Willi (hypotonie néonatale, dysmorphie, retard mental, hypogonadisme) ou syndrome de Bardet-Biedl (rétinite pigmentaire, insuffisance rénale, polydactylie, retard mental) ;

— une obésité monogénique en rapport avec une mutation d'un gène codant une protéine impliquée dans le contrôle central de la prise alimentaire comme le récepteur MC4R, la leptine ou son récepteur (obésité précoce, consanguinité parentale dans les formes autosomiques récessives).

COMPLICATIONS

Elles sont présentées et détaillées dans le tableau 99-II.

TRAITEMENT MÉDICAL

L'un des problèmes cliniques auxquels les médecins sont confrontés est la difficulté à atteindre une perte de poids satisfaisante et à conserver cette perte de poids.

Il n'existe pas de prescription diététique standard. Les conseils diététiques doivent être individualisés en tenant compte de la dépense énergétique de repos (estimée par les équations ou mesurée par la calorimétrie indirecte), des habitudes alimentaires du patient et de son entourage. La recherche de troubles du comportement alimentaire (grignotages, compulsions, *binge eating disorder*, *night eating syndrome*, restriction cognitive ou encore authentique boulimie) est indispensable car leur présence doit, dans certains cas, entraîner une prise en charge adaptée de type psychothérapeutique. L'activité physique aide principalement au maintien de la perte de poids et à la préservation de la masse maigre lors de la perte de poids. Elle a également un rôle majeur dans la prévention des complications, notamment cardiovasculaires.

Tableau 99-II **Complications possibles de l'obésité.**

Cardiovasculaires	HTA[1] Insuffisance coronarienne[1] Hypertrophie ventriculaire gauche Insuffisance cardiaque AVC[1] Thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire
Respiratoires	Dyspnée, syndrome restrictif Syndrome d'apnées du sommeil[1] Syndrome obésité-hypoventilation Asthme
Mécaniques	Gonarthrose, coxarthrose, lombalgies
Digestives	Stéatose hépatique, stéatohépatite non alcoolique (NASH)[1] Reflux gastro-œsophagien Lithiase biliaire
Cancers	Œsophage, côlon-rectum, pancréas, rein, sein après la ménopause, endomètre
Métaboliques	Insulino-résistance[1], syndrome métabolique[1] Diabète de type 2 Hypertriglycéridémie[1] HypoHDLémie[1] Hyperuricémie[1], goutte Inflammation de bas grade[1]
Cutanées	Hypersudation Mycose des plis Lymphœdème
Rénales	Protéinurie, hyalinose segmentaire et focale
Gynécologiques, reproductives	Dysovulation, syndrome des ovaires polykystiques[1] Infertilité Hypogonadisme chez l'homme Complications obstétricales Incontinence urinaire chez la femme
Autres	Hypertension intracrânienne Risque anesthésique et opératoire
Psychosociales	Dépression Discrimination, isolement social et difficultés d'insertion professionnelle

(1) Complications pour lesquelles une répartition abdominale définie par une augmentation du tour de taille est considérée comme un facteur de risque indépendant de la corpulence globale.

Sur le plan pharmacologique, de nombreuses molécules ont été retirées du marché en raison d'un rapport bénéfice/risque insuffisant, voire négatif. La difficulté vient de la chronicité de l'obésité : ces traitements, aux effets secondaires inquiétants, doivent être maintenus « à vie » alors que le bénéfice est plutôt modeste, de l'ordre de 3 à 6 kg en comparaison au placebo. Ainsi, en France, le traitement pharmacologique de l'obésité est-il restreint à une seule molécule, l'orlistat, dont l'efficacité sur le poids est limitée et pour lequel il n'existe pas de données sur une amélioration éventuelle du risque cardiovasculaire en dehors de la diminution de l'incidence du diabète. L'orlistat est disponible sur prescription médicale depuis 1998 au dosage de 120 mg (Xenical®) et a été en vente libre de 2009 à 2013 au dosage de 60 mg (Alli®). L'orlistat est actuellement le seul médicament anti-obésité autorisé en France mais, pour toutes les raisons précitées, il n'est pas recommandé par la HAS [3].

Si le traitement pharmacologique de l'obésité stricto sensu est actuellement limité, la recherche et le traitement actifs des complications et des facteurs de risque cardiovasculaires sont indispensables. Il faut s'assurer notamment que les objectifs concernant la pression artérielle, le LDL-cholestérol et le diabète sont atteints avec les moyens thérapeutiques appropriés.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Alors que les traitements classiques non chirurgicaux (changement de mode de vie, diététique, activité physique et médicaments) n'ont pas montré de bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans l'obésité sévère ou massive, des données suggèrent un bénéfice net de la chirurgie de l'obésité sur la perte de poids : l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le diabète et la mortalité globale. L'étude SOS a changé la vision de la chirurgie bariatrique et du traitement de l'obésité. Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée mais non randomisée qui a comparé une prise en charge médicale intensive de l'obésité à trois techniques de chirurgie bariatrique (dont 19 p. 100 d'anneau gastrique, 68 p. 100 de gastroplastie verticale calibrée et 13 p. 100 de *bypass* gastrique). Les premiers résultats publiés montrent un bénéfice majeur de la chirurgie sur la perte de poids et la mortalité à 10 ans. Après une durée de suivi de 20 ans, la perte de poids était de 18 p. 100 dans le groupe opéré (versus 1 p. 100 dans le groupe contrôle), avec une réduction nette de la mortalité cardiovasculaire [5].

La chirurgie bariatrique concerne essentiellement les adultes présentant une obésité sévère et des complications [1, 3]. Elle a pour but

d'induire un bilan d'énergie négatif par un montage au niveau du tube digestif. Les trois interventions actuellement les plus pratiquées en France sont :

— la gastroplastie par anneau ajustable (placé à la partie proximale de l'estomac et relié par une tubulure à un boîtier localisé sous la peau, permettant par injection de liquide de modifier son diamètre entraînant une restriction) ;

— la gastrectomie en manchon ou *sleeve-gastrectomy* (technique restrictive irréversible consistant à retirer les deux tiers de l'estomac) ;

— le *bypass* gastrique de type Roux en Y (création d'une petite poche gastrique entraînant une restriction combinée à une dérivation entre l'estomac et le jéjunum entraînant une malabsorption).

La perte de poids maintenue après 10 ans de suivi est importante en moyenne de 25 p. 100 avec le *bypass* et de 15 p. 100 avec l'anneau gastrique ajustable. L'essentiel de la perte de poids est atteinte environ 1 an après la chirurgie, exposant les patients à des risques de carences vitaminiques, voire de dénutrition, très variables suivant le type de chirurgie. Dans le cas du *bypass*, en raison de la malabsorption digestive, une supplémentation systématique (fer, vitamines B_{12} et D, calcium et polyvitamines) est prescrite à vie. Afin de mieux orienter les patients et d'améliorer l'offre de soin, le ministère de la Santé a labélisé trente-sept centres spécialisés dans la prise en charge médicochirurgicale de l'obésité en 2012. Par ailleurs, cinq centres dit « intégrés » ont été créés pour développer la recherche et l'enseignement en plus de la prise en charge clinique. Cette structuration répond à la demande croissante de chirurgie bariatrique : plus de 31 000 interventions en 2011.

CONCLUSION

L'obésité est une maladie chronique dont la prise en charge doit être globale et multidisciplinaire. Elle ne peut se limiter à la prescription d'un changement diététique ou d'activité physique. Les complications de l'obésité doivent être activement recherchées et traitées, notamment en ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires et le dépistage des cancers. Les troubles du comportement alimentaire et/ou les autres troubles psychologiques nécessitent une prise en charge spécialisée. L'activité physique doit être soutenue avec l'aide éventuelle d'éducateurs médicosportifs ou de kinésithérapeutes car le maintien de la masse maigre est un enjeu majeur chez ces patients soumis aux pertes de poids successives en cas de « yoyo » pondéral ascendant. Le recours à la chirurgie bariatrique reste minoritaire et

réservé aux patients obèses sévères ayant des complications. Les indications et le choix de la technique chirurgicale doivent être discutés et décidés avec une équipe de médecins, chirurgiens, psychologues et diététiciens experts pour que le rapport bénéfice/risque soit évalué comme positif à court et à long terme.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Basdevant A. Traité de médecine et de chirurgie de l'obésité. Paris, Médecine-Sciences Publications/Lavoisier, 2011.
2. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio : which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. Obes Rev, 2011, *12* : 680-687.
3. Haute autorité de santé. Obésité de l'adulte : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf.
4. ObEpi-Roche. Enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France : http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/obepi2012/index.html.
5. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA, 2012, *307* : 56-65.

PSYCHIATRIE

Chapitre 100

Psychiatrie en médecine interne

Olivier Bricou, Olivier Taïeb
et Marie-Rose Moro

DÉMARCHE PSYCHIATRIQUE

La pratique de la psychiatrie en médecine peut être pensée en différents niveaux :

• Le premier niveau, clinique, est la détection des symptômes, leur structuration en syndrome et leur configuration en entités nosologiques psychiatriques. Ici se discute la part des intrications médico-psychiatriques.

• Le second niveau vise, selon le modèle psychophysiologique du stress, à identifier les stratégies d'ajustement (ou de *coping*) cognitivo-comportementales que le sujet emploie face à la maladie. Ce modèle se focalise aussi sur la responsabilité des événements de vie ou des contraintes dans la réalité externe. Ce niveau permet de renforcer chez le patient ses capacités de « faire face » à la maladie, de trouver des solutions permettant de réduire les facteurs de stress, d'agir concrètement, par exemple en mobilisant de façon adaptée l'entourage, d'aider le patient à mieux contrôler la situation vécue.

• Le troisième niveau est celui de l'élaboration avec le patient, du sens de sa maladie (co-construction). L'événement-maladie doit être ici replacé dans l'histoire personnelle et familiale du sujet. La maladie peut avoir un effet traumatique direct, mais également indirect par un effet d'« après coup » par le rappel d'un traumatisme psychique ancien de l'histoire personnelle ou transgénérationnelle.

AFFECTIONS SOMATIQUES ET TROUBLES MENTAUX

Le but de ce chapitre n'est pas de rappeler l'ensemble de la nosographie psychiatrique et de son traitement (pour cela l'interne pourra se référer au *Livre de l'interne : psychiatrie* [1]), mais de souligner quelques notions et spécificités.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Troubles psychiatriques dans les affections somatiques

À l'hôpital, 30 p. 100 des consultants pour une consultation spécialisée et 40 à 50 p. 100 des patients hospitalisés présentent un trouble psychiatrique caractérisé. Les troubles anxieux et dépressifs (d'un tiers à un quart des patients) représentent près de 80 p. 100 des troubles psychiatriques observés.

Les études de mortalité par suicide retrouvent une affection somatique chez 16 à 70 p. 100 des suicidés, les taux plus élevés étant chez les sujets âgés. Les maladies considérées comme les plus « à risque » sont, outre l'épilepsie, l'infection par le VIH, les cancers (en particulier ORL), la maladie de Huntington, la sclérose en plaque, les maladies rénales (traitées par hémodialyse ou transplantation), les atteintes de la moelle épinière et le lupus érythémateux systémique. L'acte suicidaire est habituellement expliqué par des conséquences psychologiques de ces affections le plus souvent graves, douloureuses, chroniques, invalidantes, voire terminales. Cependant, la maladie ne peut, à elle seule, être considérée comme un facteur de risque de suicide. L'existence d'une maladie, même sévère, ne doit pas empêcher l'identification et le traitement d'un état dépressif associé.

Affections somatiques dans les troubles psychiatriques

Trente à soixante pour cent des patients consultants ou hospitalisés en psychiatrie présentent une pathologie somatique associée, cette comorbidité augmente avec l'âge.

Dans les troubles schizophréniques, de nombreuses pathologies somatiques sont plus fréquemment rencontrées que dans la population générale (hormis le cas particulier de la polyarthrite rhumatoïde où il existe une association négative avec ces troubles). Il existe ainsi une surmortalité cardiovasculaire, une augmentation des risques de diabète (× 4), d'épilepsie (× 6), d'infection par le VIH (× 6), d'hypothyroïdie

acquise (× 8), d'ostéoporose et, bien sûr, des risques iatrogènes liés au traitement neuroleptique. Pour ce qui est du risque cancéreux, bien que la mortalité par cancer soit comparable à celle de la population générale, il existe des différences selon certains types de cancer et selon le sexe. Le risque de cancer du sein chez la femme est plus élevé que dans la population générale. En revanche, chez l'homme, le risque de cancer du poumon est plus faible que dans la population générale.

Il existe également une surreprésentation des pathologies organiques dans les troubles de l'humeur : 61 p. 100 des sujets de la population générale souffrant de troubles de l'humeur (dépression caractérisée, dysthymie, manie) présenteraient une ou plusieurs maladies somatiques, contre 41 p. 100 des sujets indemnes de toute affection psychiatrique Parmi les sujets déprimés traités, 65 à 70 p. 100 souffrent d'une pathologie médicale chronique, la co-morbidité étant identique chez les sujets suivis en médecine et en psychiatrie (étude MOS [*medical outcomes study*]). Les maladies cardiaques et l'hypertension artérielle seraient également plus fréquentes chez les sujets ayant présenté un trouble de l'humeur. Il existerait notamment un excès de mortalité cardiovasculaire par coronaropathie chez les déprimés de plus de 40 ans. Il est également retrouvé d'autres associations avec les troubles de l'humeur, notamment les dysthyroïdies et les migraines avec aura.

Pour ce qui est des troubles anxieux, les études ont surtout été réalisées avec le trouble panique, avec une surreprésentation des pathologies cardiovasculaires, des bronchopneumopathies chroniques obstructives, des migraines, du syndrome du côlon irritable (ou troubles fonctionnels intestinaux).

SPÉCIFICITÉS DE L'EXPRESSION DES TROUBLES MENTAUX DANS LE CONTEXTE MÉDICAL

Dépression

La dépression s'exprime le plus souvent en Occident, par une anhédonie, une tristesse de l'humeur, une irritabilité, un sentiment de culpabilité, un ralentissement psychomoteur, des difficultés de concentration au travail, une asthénie et des signes somatiques (anorexie, insomnie et fluctuation de l'humeur avec le nycthémère). Un certain nombre d'états dépressifs, en milieu médical, s'expriment en premier lieu, par des symptômes somatiques (fatigue, anorexie, amaigrissement, troubles du sommeil, algies diverses), ce qui pourrait en partie être lié à une propension, chez ces patients, à exprimer leur dépression ainsi « masquée » par des plaintes somatiques.

La tristesse, les idées d'autodépréciation et suicidaires ne sont pas toujours patentes de prime abord. Il faut ainsi rechercher des symptômes à valeur dépressive : la perte des intérêts, le retrait social, des éléments d'insatisfaction, d'indécision, de sentiment d'échec et les idées suicidaires.

Actuellement, le traitement par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est préféré, en raison d'effets secondaires et de contre-indications moins importants, aux antidépresseurs tricycliques ; les antidépresseurs noradrénergiques (miansérine) ou mixtes peuvent également être utiles. Malgré la bonne tolérance de ces classes d'antidépresseurs, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses.

Troubles anxieux

Ils doivent être caractérisés en fonction de leur nature, de leur intensité, de leur durée ainsi que de leur retentissement sur le fonctionnement du malade. Il n'est pas toujours aisé de distinguer de l'anxiété pathologique l'inquiétude légitime liée à la maladie. Les troubles anxieux concernent environ 50 p. 100 des patients et sont souvent intriqués avec un trouble dépressif. Ils peuvent accompagner toutes les phases d'évolution d'une maladie (notamment l'annonce du diagnostic, la réalisation d'examens complémentaires invasifs et douloureux, les périodes d'hospitalisation). Le traitement classique par benzodiazépines est à employer avec précautions en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'insuffisance respiratoire ou de myasthénie et en fonction des risques de dépendance/tolérance et de détérioration, à long terme, de la mémoire. Les neuroleptiques sédatifs (par exemple la cyamépromazine) peuvent constituer une alternative.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES

Il ne s'agit pas dans ce paragraphe d'exclure de la pathologie mentale les troubles mentaux organiques (CIM-10), mais de rappeler très brièvement les syndromes neurologiques (confusionnel, démentiel) pouvant être confondus à tort, souvent dans un contexte d'urgence, avec des diagnostics psychiatriques. Il faut également noter qu'en pratique l'existence d'antécédents psychiatriques est, de fait, une source d'aveuglement pour le clinicien dans l'identification d'un syndrome neurologique.

SYNDROMES CONFUSIONNELS

Ils se caractérisent par un état pathologique de la conscience généralement transitoire, avec une obnubilation intellectuelle, une désorientation temporospatiale, un onirisme ou délire onirique hallucinatoire. Ils témoignent le plus souvent d'une atteinte cérébrale diffuse aiguë.

Le début est rapidement progressif, en quelques jours s'installent des céphalées, une fatigue, des fluctuations de l'humeur, des modifications de caractère, des troubles du sommeil, avec une perplexité anxieuse et des sentiments d'étrangeté.

À la période d'état, on peut constater :

— une obtusion intellectuelle, avec une altération des facultés d'attention du jugement ;

— une désorientation temporospatiale (erreur grossière sur la date du jour, les dates passées, les lieux) ;

— des troubles de la mémoire (antérograde, postérograde, fausses reconnaissances).

Le sujet est souvent hébété, perplexe, égaré, il lutte contre la confusion en cherchant un contact avec son interlocuteur.

L'onirisme, parfois présent (exemple classique du délirium tremens), est constitué par la présence d'hallucinations (perception sans objet) ou de simples illusions. Les hallucinations sont surtout visuelles (contenus souvent désagréables), avec vision de scènes animées (situation professionnelle, animaux effrayants ou zoopsies). Mais elles peuvent aussi être auditives, cénesthésiques et douloureuses (sensations de grouillement sous la peau). Les hallucinations sont perçues par le patient de façon moins claire et moins précise qu'au cours des délires hallucinatoires (en raison même des troubles de la conscience), elles sont généralement augmentées par l'obscurité et le bruit. La variabilité dans le temps et l'association à l'onirisme sont évocatrices. L'examen doit s'orienter vers des signes physiques et généraux quasi constants, dépendant également, bien sûr, de la cause.

Les diagnostics psychiatriques pouvant prêter à confusion sont la bouffée délirante aiguë (hallucinations plutôt auditives, pas de perturbations intellectuelles) et les mélancolies stuporeuses.

Nous nous contenterons de citer ici, sans les décrire, les principaux groupements étiologiques des syndromes confusionnels :

— *causes exogènes* : elles peuvent être liées à l'alcool (ivresse aiguë, délirium tremens, encéphalopathies alcooliques), à d'autres substances psychoactives ou à diverses intoxications (au CO, aux produits d'usage industriel, médicamenteuses, alimentaires). On peut classer dans les causes exogènes les causes infectieuses (méningo-encéphalites, déshydratation liée à l'infection) et traumatiques (hématome extradural, sous-dural et intracérébral) ;

— *causes endogènes* : ce sont l'épilepsie (confusion post-critique), les causes liées à des perturbations biologiques qui retentissent sur le fonctionnement cérébral, les causes dues à des perturbations métaboliques liées une insuffisance organique (cardiaque, respiratoire, rénale, hépatique, pancréatique) ou d'un système endocrinien (dysthyroïdies, insuffisance surrénale, hyperparathyroïdie, troubles de la glycémie), les carences en vitamines (B_1 et PP), les porphyries aiguës intermittentes. On pourrait également classer dans les causes endogènes les processus expansifs intracrâniens et les tumeurs cérébrales.

La conduite à tenir est ici médicale et/ou chirurgicale (selon la cause), avec une hospitalisation d'urgence à visée diagnostique et thérapeutique pouvant permettre une surveillance et la réalisation d'un bilan complet clinique, biologique ainsi qu'une thérapeutique symptomatique et si possible étiologique.

SYNDROMES DÉMENTIELS

Ils sont à évoquer lorsque sont présents :

— des troubles de la mémoire (oublis se multipliant, égarement sur leur trajet…) ;

— une désorientation temporospatiale ;

— des troubles du comportement (« bizarreries », actes incongrus, modifications du caractère, turburlences nocturnes).

L'examen clinique tient compte, dans l'appréciation des fonctions intellectuelles, du niveau socioculturel du patient et tâche de lui éviter une prise de conscience dramatique de l'altération de ses facultés. Le malade se défend souvent contre son trouble, minimise, répond à côté, donne des réponses banales à des questions précises, emploie des formules « passe-partout ». Les troubles de la mémoire concernent essentiellement les oublis des faits récents, les souvenirs dont la résonance affective est grande sont plus conservés. On peut également constater des troubles de l'idéation, du jugement (absence de critiques des histoires absurdes, anosognosie) et de l'attention (la vigilance pouvant être normale au début avant qu'apparaisse une fatigabilité anormale). Il faut également rechercher une apraxie (idéomotrice, idéatoire, constructive). L'interrogatoire de l'entourage est précieux pour définir les modalités d'apparition, l'évolutivité, les antécédents familiaux et personnels (traumatiques, vasculaires, infectieux ou psychiatriques).

La conduite à tenir consiste en la réalisation d'un examen clinique, de tests psychométriques et d'examens complémentaires. Des symptômes psychiatriques peuvent être au premier plan : syndromes dépressifs, troubles d'allure caractérielle, idées délirantes et phéno-

mènes hallucinatoires. Les diagnostics différentiels psychiatriques sont :

— les pseudo-déficits intellectuels observés au cours de l'évolution tardive de certaines psychoses chroniques ;

— les troubles schizophréniques (la « démence précoce » de Kraepelin à « intelligence normale ») ;

— les dépressions graves (à cause du ralentissement psychomoteur, chez le sujet âgé, un traitement antidépresseur d'épreuve à posologie efficace pendant au moins un mois a un intérêt en cas de doute) ;

— la psychose hallucinatoire chronique (mais la structuration du délire chronique fait la différence avec les idées délirantes de préjudice et de persécution des patients déments).

Les principales causes des syndromes démentiels sont :

— la maladie d'Alzheimer et les autres démences dégénératives ;

— la démence artériopathique ;

— les causes post-traumatiques ;

— l'hydrocéphalie à pression normale ;

— les processus expansifs intracrâniens ;

— les causes infectieuses (la syphilis tertiaire a parfois une présentation maniaque ou, plus rare, mélancoliforme) ;

— les causes métaboliques ou carentielles ;

— les causes toxiques (médicaments et alcool surtout).

Le traitement est symptomatique et étiologique (pour les démences dites « curables »).

TROUBLES PSYCHIATRIQUES PAR AFFECTIONS SOMATIQUES

TROUBLES PSYCHIQUES DANS LES MALADIES SYSTÉMIQUES

Lupus érythémateux systémique

Le diagnostic des troubles psychiatriques est ici rendu complexe par l'éventuelle atteinte lupique du système nerveux central. Les manifestations psychiatriques peuvent, en effet, être liées à l'activité de la maladie, aux conséquences des pathologies secondaires au lupus (atteinte rénale par exemple) et au traitement (corticoïdes, antipaludéens). Elles peuvent être aussi indépendantes. La prévalence des troubles psychiatriques chez les patients lupiques varie largement en fonction des études de 12 à 71 p. 100.

Des manifestations psychotiques peuvent être observées : psychoses confusionnelles associant agitation, repli sur soi, mutisme et hallucinations acoustico-verbales ; certains tableaux rappellent la schizophrénie avec une désorganisation de la pensée. Il a également été observé des réactions psychotiques transitoires ou des états subdélirants. Les corticoïdes permettent parfois de juguler la symptomatologie, mais à l'inverse, dans le cas d'une psychose cortisonique, il convient de réduire les doses. Un traitement neuroleptique est parfois nécessaire. Dans les formes sévères ou cortico-dépendantes les immunosuppresseurs et les échanges plasmatiques peuvent être proposés.

Les troubles de l'humeur ne sont pas rares, il s'agit en effet d'une pathologie chronique, d'évolution imprévisible, souvent invalidante, avec un pronostic vital parfois mis en jeu. Les troubles anxieux sont également fréquents. Des manifestations psychiatriques peuvent apparaître de manière iatrogène, dues principalement à la corticothérapie : état maniaque, syndrome confusionnel, labilité de l'humeur et troubles de l'attention.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Les troubles psychiatriques sont fréquents dans cette pathologie, ce sont principalement les troubles de l'humeur (50 p. 100), une anxiété aiguë et des troubles de la personnalité (33 p. 100) à type de manifestations d'allure hystérique avec une tendance à la somatisation avec des plaintes centrées sur la sécheresse de la bouche, disproportionnées, par rapport à l'évaluation objective des atteintes organiques.

Polyarthrite rhumatoïde

Il existe une grande fréquence des troubles psychiatriques chez les sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde. La polyarthrite rhumatoïde et la dépression peuvent provoquer les mêmes signes : tristesse, découragement, incapacité à travailler, insomnie, perte d'énergie et altération de l'état général. Les pathologies les plus souvent retrouvées sont la dépression, tous types cliniques confondus (40 à 50 p. 100), l'anxiété et les plaintes hypocondriaques. Le risque de dépression serait moins lié à l'évolution et à la sévérité de la maladie ostéo-articulaire qu'à ses conséquences sociales et professionnelles. La présence d'un soutien social et familial réduit les complications psychiatriques de la polyarthrite rhumatoïde, notamment chez le sujet âgé. La dimension de perte (de la mobilité, de l'activité et de certaines relations sociales et professionnelles) est importante chez ces patients.

Par ailleurs, curieusement, la polyarthrite rhumatoïde serait beaucoup moins fréquente chez les patients schizophrènes.

PSYCHIATRIE ET INFECTION PAR LE VIH CHEZ L'ADULTE

Les manifestations anxieuses et dépressives peuvent résulter de divers éléments :

— annonce de la séropositivité ;
— progression de l'infection par le VIH ;
— évolution imprévisible ;
— existence d'une personnalité prémorbide ;
— dégradation de la qualité de vie ;
— aménagement nécessaire des objectifs professionnels ;
— isolement affectif ;
— rejet de l'entourage ;
— existence d'un statut socio-économique précaire avec une difficulté d'insertion sociale.

Une symptomatologie dépressive « classique » peut être rencontrée ; les thèmes dépressifs peuvent comporter, du fait de la présence du virus, des contenus proches de ceux de la mélancolie, telles les idées de pourrissement, de destruction interne et d'empoisonnement. La perte des proches peut entraîner un état de deuil permanent (*multiple loss syndrome*) avec une apathie, un détachement des investissements habituels et aussi une « culpabilité du survivant ». Les symptômes associés (la fatigue, l'anorexie, les perturbations du sommeil, les troubles des fonctions supérieures) peuvent avoir une cause également strictement somatique ou mixte. Bien que le profil d'évolution de l'infection ait changé depuis le développement des trithérapies, la présence d'idées noires et morbides vient émailler le parcours du patient. Le risque suicidaire des patients séropositifs est beaucoup plus élevé que dans la population générale. Les antidépresseurs tricycliques présentent l'avantage d'être efficaces sur la dépression mais aussi sur l'anxiété, la douleur et les troubles de l'appétit. Toutefois, lorsque le SIDA est déclaré, les patients sont très sensibles aux effets anticholinergiques, d'où le choix fréquent d'un ISRS.

Les symptômes anxieux vont de l'anxiété diffuse à l'attaque de panique, liés aux nombreuses situations anxiogènes auxquelles le sujet fait face. Les benzodiazépines à demi-vie courte sont préférées afin d'éviter l'accumulation des métabolites. Le recours à la buspirone, à l'hydroxyzine ou aux neuroleptiques sédatifs doit être envisagé en cas de contre-indications aux benzodiazépines.

Plusieurs études rapportent l'apparition d'épisodes maniaques ou de bouffées délirantes, il peut s'agir d'épisodes réactionnels isolés ou encore d'un mode d'entrée dans une maladie maniacodépressive

ou d'une schizophrénie (il s'agit d'une tranche d'âge où les expériences délirantes primaires ne sont pas rares).

Les atteintes organiques liées à la maladie donnent parfois une symptomatologie psychiatrique. La toxoplasmose cérébrale peut se déclarer sous la forme de trouble de l'humeur, d'une symptomatologie psychotique aiguë. De plus, le traitement du VIH et/ou des infections opportunistes est également susceptible d'induire des manifestations psychiatriques.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES DANS LA PATHOLOGIE CORONARIENNE

Sur le plan social, le fait de vivre seul expose à un risque plus grand de récurrence d'un événement coronarien. La dépression suivant un infarctus du myocarde est considérée par certains auteurs comme un facteur pronostique de premier ordre qui est d'autant plus important que le myocarde est défaillant. Dans le cas d'une dépression dans un contexte de pathologie coronarienne, on privilégie, pour le traitement médicamenteux, l'usage des ISRS (par exemple, la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine) ou la miansérine à posologie efficace. En effet, leur utilisation est relativement peu dangereuse dans ce contexte (notamment lors des surdosages) chez des patients avec une maladie cardiaque en comparaison avec les tricycliques (qui ont un effet anticholinergique, qui se comportent comme anti-arythmique de type I et qui ont des effets adrénolytiques). Cependant, il faut se méfier des interactions avec la digoxine, la warfarine.

Des troubles anxieux peuvent aussi accompagner le fait d'avoir un cœur défaillant devant la menace d'une mort subite. Les benzodiazépines peuvent être utilisées.

ASPECTS PSYCHIATRIQUES DES SYNDROMES RESPIRATOIRES

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peut être associée à un vécu dépressif lié notamment à la baisse des activités du sujet et à l'anxiété (crises d'angoisse aiguës), qui sont retrouvés fréquemment. Les benzodiazépines sont prescrites avec parcimonie et précaution en raison du risque de dépression respiratoire. La possibilité d'utiliser des neuroleptiques sédatifs et l'hydroxyzine à faible dose peut être une alternative. La prescription d'ISRS est utile chez ces patients en prévention des attaques de panique.

Dans les pathologies asthmatiques, rappelons la nécessité d'une prise en charge globale du patient autour de sa pathologie et les éventuels troubles psychiatriques liés au traitement par corticoïde.

Enfin, il ne faut pas oublier que toute attaque de panique post-opératoire et/ou chez un individu ayant des antécédents de phlébites doit faire suspecter une embolie pulmonaire.

PSYCHIATRIE ET TROUBLES HÉPATO-GASTRO-INTESTINAUX

Dans les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (TFGI), le syndrome du côlon irritable, il existe une importante composante psychologique à ces troubles et, parmi eux, une plus grande prévalence de troubles anxieux (agoraphobie et trouble panique), de troubles dépressifs, et une association aux troubles obsessionnels-compulsifs. Le traitement psychotrope adapté à la symptomatologie psychiatrique réduit les symptômes liés à l'intestin irritable. Poser le diagnostic positif de TFGI peut être une idée intéressante dans une démarche de réassurance du patient.

Pour les maladies hépatiques chroniques, le diagnostic de dépression peut être rendu difficile par la proximité des symptômes somatiques de dépression et les manifestations de l'affection hépatique : anorexie, asthénie. Dans le traitement de l'hépatite C, l'interféron α peut provoquer des dépressions sévères. La maladie de Wilson peut se manifester par un tableau neuropsychiatriques :

— troubles du tonus musculaires (face et racines des membres) ;
— mouvements involontaires ;
— symptômes délirants et dépressifs ;
— baisse des capacités cognitives jusqu'à une détérioration intellectuelle.

MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES DES PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

Les manifestations psychiatriques sont fréquentes dans de nombreuses pathologies endocriniennes : dysthyroïdies, maladie de Cushing, maladie d'Addison, acromégalie, phéochromocytome, hyperparathyroïdie et insuffisance antéhypophysaire globale. Il s'agit le plus souvent d'anxiété et de dépression, voire de manie dans des cas spécifiques (maladie de Cushing, correction de l'hypothyroïdie). Les psychoses et les délires des atteintes endocriniennes sévères s'observent de moins en moins car les anomalies sont décelées plus précocement. Il faut penser aux troubles endocriniens lors de présentations psychiatriques atypiques : apparition hors de la fréquence d'âge, symptômes inhabituels, absence de réponse aux traitements usuels.

TROUBLES PSYCHIQUES INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS

Des manifestations psychiatriques peuvent être également imputable au traitement médicamenteux (l'étudiant peut au *Livre de l'interne : psychiatrie* [1]), imposant la diminution ou l'arrêt du traitement et/ou la prescription d'un psychotrope associé selon le contexte (par exemple, traitement antidépresseur dans le cas d'un syndrome dépressif d'intensité moyenne secondaire au traitement par interféron α).

POUR EN SAVOIR PLUS

1. OLIÉ JP, GALLARDA T, DUAUX E. Principales intrications médico-psychiatriques. *In* : Le livre de l'interne : psychiatrie, 2e éd. Paris, Médecine-Sciences Publications/Lavoisier, 2012 : 279-304.

Chapitre 101

Addictions

Michel LeJoyeux

L'addiction se caractérise par une impossibilité répétée de contrôler un comportement de consommation de substances et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. Elle regroupe les catégories diagnostiques de l'*abus* et de la *dépendance*.

Les *principaux critères* de l'addiction sont :

— la perte de contrôle du comportement de consommation ;

— l'obligation de répétition de ce comportement ;

— l'existence de dommages somatiques, psychiatriques, familiaux professionnels, judiciaires ;

— le temps important passé à consommer la substance ou à se remettre de ses effets.

Les formes les plus sévères de dépendance s'accompagnent d'une dépendance physiologique avec sevrage à l'arrêt de la substance et tolérance (nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets).

La notion d'addiction ne se limite pas aux produits psychoactifs légaux (alcool, tabac) ou illégaux (cannabis, héroïne, cocaïne, psychostimulants, drogues de synthèse). Elle concerne également des activités telles que le jeu d'argent (jeu pathologique) et, dans une moindre mesure, les achats (achats compulsifs), internet… Certains proposent même d'inclure dans le spectre des addictions les troubles du comportement alimentaire comme la boulimie.

URGENCES ET ADDICTION

SURDOSES

Le nombre de surdoses mortelles à l'héroïne a considérablement diminué en France depuis la mise sur le marché des médicaments de substitution

des opiacés (méthadone et buprénorphine). Elles sont évaluées à moins d'une centaine par an. Cependant, près d'un consommateur de substances psychoactives sur deux a expérimenté au moins une surdose non mortelle (SNM). Plus de la moitié des surdoses non mortelles ont été observées à l'occasion de la consommation simultanée de deux ou trois produits, essentiellement opiacés, alcool et benzodiazépines [4].

Il faut penser à une surdose opiacée devant un trouble de la vigilance ou un coma avec bradypnée, cyanose, abolition des réflexes ostéotendineux et parfois œdème pulmonaire. Le risque de fausse route est important. Le réveil est obtenu par injection IV, IM ou SC de 0,4 mg de Narcan® (1 ml = 0,4 mg), puis perfusion continue de 6 µg/kg/h selon la durée d'action de l'opiacé en cause. Attention cependant à la prescription de Narcan® en l'absence de surdosage qui induit, chez un consommateur régulier, un syndrome de sevrage majeur.

Y A-T-IL DES SEVRAGES À TRAITER EN URGENCE ?

Le traitement addictologique n'est jamais une urgence. Les hospitalisations pour sevrage ou mise en route d'un traitement substitutif ne s'improvisent pas et nécessitent une préparation du sujet. Cependant, dans des situations d'escalade de consommation incontrôlée pouvant engager le pronostic vital avec utilisation de plusieurs produits, une « pause » à l'hôpital de 24 à 48 heures peut être proposée, permettant d'initier un soutien et un suivi psychothérapeutique.

SEVRAGE

QUAND PROPOSER UN SEVRAGE ?

Une proposition de sevrage a comme objectif l'abstinence, totale ou partielle, temporaire ou définitive. Tout l'abord initial en addictologie consiste à renforcer la motivation du patient vis-à-vis du sevrage. Celui-ci, rappelons-le, n'est pas une fin en soi, mais une manière d'améliorer la qualité de vie. La motivation peut faire l'objet d'une prise en charge spécifique comportant deux étapes essentielles.

Première étape : identifier le rapport du patient à sa dépendance

Elle permet d'évaluer les différents stades motivationnels pour une éventuelle abstinence. Ces stades permettent de guider l'approche thérapeutique en fonction de la motivation du patient.

• Au *stade précontemplatif*, le patient n'est pas conscient de la nature addictive et nocive de sa conduite et il n'a pas l'intention de changer son comportement. La stratégie thérapeutique comporte essentiellement une information concernant le potentiel destructeur et aliénant du produit.

• Au *stade contemplatif*, le sujet prend conscience de l'impasse où le conduit son addiction, mais aucune action n'est engagée en raison d'une ambivalence qui inhibe tout processus de changement. La stratégie thérapeutique consiste à aider le sujet à surmonter son ambivalence en renforçant la motivation.

• Au *stade de préparation*, le sujet envisage un plan d'action qu'il concrétise au stade de l'action lors du sevrage.

• C'est lors du *stade de maintenance* que le patient doit développer des aptitudes et des stratégies visant à maintenir l'abstinence.

Seconde étape : le choix de la prise en charge à proposer

L'entretien motivationnel s'adresse aux stades contemplatif et de préparation, il a recours à des techniques spécifiques, comme toute psychothérapie, mais c'est surtout sa philosophie qu'il faut retenir. Il proscrit la confrontation, l'opposition, l'injonction, la culpabilisation et favorise une relation empathique. Il s'efforce de repérer et faire évoluer le frein essentiel à un changement de comportement, l'ambivalence du sujet, c'est-à-dire l'existence d'un conflit interne chez le patient qui souhaite simultanément poursuivre sa consommation, pour pouvoir bénéficier des avantages conférés par le toxique, et l'interrompre, pour éviter ces inconvénients. Le médecin doit aider le sujet à identifier cette ambivalence, souvent inconsciente (la rédaction d'une « balance décisionnelle », opposant avantages et inconvénients à court et long termes de la consommation est un instrument décisif dans cette démarche), et à le faire évoluer vers une prise de décision de changement de son comportement, au cours d'entretiens s'inspirant du questionnement socratique.

Pour les patients se situant encore au stade précontemplatif, une simple information est préconisée, mais un travail motivationnel peut être également engagé. La seule véritable contre-indication au sevrage est l'absence de motivation et de demande du sujet.

ENTRETIEN CLINIQUE : LES QUESTIONS CLEFS

Certaines questions, qui ne dispensent pas d'un examen clinique approfondi et orienté sur les conséquences de l'intoxication, permettent de recueillir des éléments d'orientation thérapeutique.

Si l'évaluation quantitative de la consommation est un bon indice de la gravité de l'intoxication, l'existence d'une consommation matinale,

solitaire ou de symptômes de sevrage matinaux permettent de poser le diagnostic d'une dépendance physiologique avec sevrage et/ou tolérance.

Les effets recherchés par le patient lors de la consommation permettent de repérer les sujets ayant une addiction secondaire à des difficultés psychologiques ou psychiatriques (phobie sociale, trouble panique, maladie maniacodépressive et, le plus souvent, manie, etc.).

DIFFÉRENTS TYPES DE SEVRAGE

Il faut schématiquement distinguer :

• Les *sevrages non programmés* ou l'arrêt du produit est imposé brutalement dans un contexte d'urgence médicale ou chirurgicale (classiquement, accident chez un patient dépendant). Le dépistage d'un syndrome de sevrage doit être systématique, la mise en route d'un traitement préventif est indispensable. Un contact avec une équipe d'addictologie doit être favorisé pour une première information au décours de l'urgence.

• Les *sevrages programmés :* temps de rupture et de changement pour le patient, ils doivent prendre en compte la demande et le désir du patient à bien se distinguer de pressions sociales ou familiales, sa capacité à concevoir un changement et à anticiper les circonstances et le moment le plus propice à sa réalisation. Étape indispensable, il doit toujours s'inscrire dans un projet médico-psycho-social à long terme cours défini avant le début du sevrage. Ce projet, organisé au cas par cas, peut comporter la prise en charge médicale d'une complication, un séjour en post-cure, un suivi psychothérapeutique individuel, en groupe ou familial, une réinsertion socioprofessionnelle, etc. La participation à des mouvements d'entraide est à encourager de manière systématique.

Deux modalités de sevrages sont possibles :

— le *sevrage ambulatoire*, parfois mieux accepté socialement car il n'implique pas d'assumer un statut de « malade » ;

— le *sevrage « résidentiel »* dans une structure médicalisée.

Le sevrage ambulatoire peut être privilégié dans certaines situations : en cas de dépendance modérée, chez des patients bénéficiant d'un soutien externe actif, sans antécédents de complications lors de sevrage antérieur (delirium tremens, crise d'épilepsie, etc.) et sans comorbidité somatique ou psychiatrique complexe.

Dans les cas plus complexes (toujours en cas de polyconsommation) ou après l'échec d'un sevrage ambulatoire sincère, un sevrage institutionnel doit être organisé. Ces sevrages ont lieu le plus souvent dans le cadre d'un contrat thérapeutique librement consenti, sanctionnant la consommation de toxique par une fin de l'hospitalisation et assurant un environnement protégé au patient en limitant les visites et les permissions.

EN PRATIQUE

Sevrage de l'alcool

Le bilan à effectuer comprend au minimum un examen clinique à la recherche des complications de l'alcoolisme chronique, en particulier hépatiques et neurologiques, des examens biologiques simples (hémogramme, transaminases, γ-GT(1), TP-TCA), un électrocardiogramme, une échographie hépatique, une tomodensitométrie cérébrale, en cas de troubles cognitifs sévères et persistants, et le dépistage d'un cancer ORL.

Le traitement proposé est inspiré de la conférence de consensus [1].

Dans tous les cas, l'accueil au calme, une hydratation per os d'au moins 3 l/j et une vitaminothérapie B_1 (thiamine) de 500 mg/j et B_6 (pyridoxine) de 250 mg/j sont indispensables, avec une surveillance toutes les heures des symptômes de sevrage, si possible à l'aide d'une échelle clinique de la CIWA-R (*clinical institute withdrawal assesssement scale-alcool/revised*) [3]. La surveillance peut aussi être purement clinique.

Devant des signes de gravité ou des antécédents de delirium ou de crise convulsive, une hydratation et une vitaminothérapie en intraveineuses associées à la prescription de benzodiazépines per os sont justifiées :

— hydratation : B26 et sérum physiologique 3 l/j ;

— vitaminothérapie : B_1 : 500 mg/j ; B_6 : 500 mg/j ; PP (conseillée comme co-facteur en cas d'association B_1-B_6) : 500 mg/j ;

— phosphore : 1 amp/j ;

— benzodiazépines(2).

Trois modalités de prescription sont possibles :

— doses fixes, réparties sur 24 heures, avec une décroissance rapide en fonction de l'évolution du sevrage (par exemple, oxazépam 50 mg ou diazépam 10 mg, 6 comprimés à J1 avec retrait d'un comprimé par jour) ;

— dose personnalisée, en fonction d'une évaluation clinique régulière ;

— dose de charge, diazépam 10 mg toutes les heures jusqu'à sédation (en moyenne 6 heures) puis arrêt dès J0.

---

(1) La γ-GT s'élève en 2 à 3 semaines et se normalise en 15 à 30 jours. Sensibilité : 50 à 70 p. 100, spécificité : 60 à 80 p. 100.

(2) Les benzodiazépines à demi-vie longue doivent être prescrites en première intention, elles ont l'avantage de prévenir simultanément le syndrome de sevrage et ses complications (le risque de crise d'épilepsie étant alors réduit à 2 p. 100) et ont un moindre potentiel addictif que les molécules à demi-vie brève. Préférer l'oxazépam (Séresta® 50) au diazépam (Valium® 10 mg) en cas d'insuffisance hépatocellulaire, l'élimination du produit étant majoritairement urinaire.

Une réévaluation des symptômes doit être effectuée à la 6e heure. Si les signes de gravité persistent(3), le traitement d'attaque est maintenu pendant 3 jours ; sinon, il est progressivement réduit en 6 jours au total.

La prescription au décours du sevrage d'un traitement préventif des rechutes, dont l'action serait médiée par une diminution des envies de boire, est à discuter au cas par cas : acamprosate (Aotal®) : 4 à 6 comprimés par jour en 2 ou 3 prises en fonction du poids et de la tolérance digestive, ou naltrexone (Revia® 50) : 1 comprimé par jour, mais en informant le sujet que la prise concomitante d'un opiacé est formellement contre-indiquée et l'expose à un syndrome de sevrage sévère. Les traitements aversifs, tel le disulfirame (Esperal®), conservent de nombreuses indications en tant que « barrière comportementale » si le patient les accepte et les investit. Un délai d'au moins 15 jours est conseillé avant d'introduire un traitement antidépresseur, en l'absence d'épisode mélancolique, les effets dépressifs de l'alcool s'amendant fréquemment lors du sevrage.

Remarque : il est cohérent de proposer d'emblée un sevrage tabagique simultané, l'association comportementale entre les deux conduites addictives étant forte.

Sevrage des opiacés

Qu'il s'agisse de l'héroïne ou de l'arrêt programmé d'un traitement de substitution, les rechutes sont fréquentes. Mais un sevrage peut être entrepris lorsque la motivation du sujet est forte, s'il n'y a pas eu de prise non contrôlée de produit depuis longtemps et lorsque l'insertion socioprofessionnelle est de bonne qualité.

Le bilan est centré sur le dépistage des complications liées aux injections ou au sniff, l'évaluation de l'état dentaire, le dépistage des IST et les sérologies pour les hépatites B, C et le VIH.

Le traitement vise à soulager les symptômes de manque. Il associe antalgiques et antispasmodiques, anxiolytiques et anti-adrénergiques.

Différents protocoles existent, par exemple :

— phloroglucinol (Spasfon®) : 2 comprimés 3 fois par jour en alternance avec tiémonium (Visceralgine® simple) : 2 comprimés 3 fois par jour ;

---

(3) Index de Cushman utilisable par les infirmières [2] :
— fréquence cardiaque supérieure à 81/min ;
— pression artérielle systolique supérieure à 136 mmHg ;
— fréquence respiratoire supérieure à 16/min ;
— tremblements, sueurs, agitation, troubles sensoriels.

— paracétamol : 2 comprimés 3 fois par jour ;

— hydroxyzine (Atarax® 100 mg) : 3 à 5 comprimés par jour. Les benzodiazépines doivent être évitées chez ces patients potentiellement abuseurs, mais ne sont pas à proscrire systématiquement pour une prescription courte ;

— clonidine (Catapressan® 0,15 µg) : un comprimé toutes les 4 ou 6 heures si la TA systolique est supérieure à 9 mmHg. Efficace sur l'hyper-adrénergie, mais avec des risques de confusion et d'hypotension ;

— hypnotique : Théralène® 50 gouttes renouvelables ou Mépronizine®, 2 comprimés.

La durée du traitement est variable en fonction du produit : 5 jours pour l'héroïne, 10 à 15 jours pour la buprénorphine. Avec la méthadone, une méthadonémie résiduelle est observée jusqu'à J15 après l'arrêt, il faut donc éviter la prescription d'antagonistes opiacés ou d'agonistes partiels (comme la buprénorphine qui est parfois proposée en relais) durant toute cette période, sous peine de raviver un syndrome de sevrage.

Sevrage de la cocaïne

Le bilan doit comporter un examen cardiologique et cérébral à la recherche de complications ischémiques ou infectieuses et les sérologies pour les hépatites B, C et le VIH.

Il n'existe pas de protocole standardisé, ni de traitement validé à ce jour. La dépendance est essentiellement psychique. L'acétylcystéine (Mucomyst®) peut être utilisé par des équipes spécialisées. Une asthénie et une anhédonie (perte de plaisir) persistantes s'observent au décours du sevrage.

Sevrage du cannabis

Le cannabis engendre une dépendance chez environ 10 p. 100 des consommateurs. Les signes de sevrage du cannabis comportent anxiété, irritabilité, troubles de l'humeur, insomnie, douleurs abdominales, sueurs et perte de l'appétit. Certains apparaissent dès le premier jour d'abstinence et sont au maximum vers le quatrième, ils peuvent persister une semaine. L'anxiété et le *craving*(4) peuvent persister un mois.

Il n'existe pas à ce jour de traitement médicamenteux validé pour le sevrage. Il est essentiellement symptomatique (anxiolytiques, hypnotiques) en cas de syndrome de sevrage sévère. La prise en charge

(4) *Craving* : envie irrésistible de consommer.

spécifique d'une co-morbidité psychiatrique, en particulier anxio-dépressive, doit se discuter au cas par cas.

Cannabis et adolescence

Chez l'adolescent, la consommation de cannabis est un phénomène fréquent, qui ne doit être ni dramatisé, ni banalisé. Les co-morbidités addictives (alcool, internet) sont à rechercher.

Sevrage des benzodiazépines

L'hospitalisation en milieu spécialisé est souhaitable en raison des risques de comitialité. L'avis d'un psychiatre est nécessaire car des co-morbidités psychiatriques sont fréquentes (en particulier trouble panique, TOC, etc.). Les signes de sevrage sont principalement une sensibilité au bruit et à la lumière, des tremblements, des myalgies, des nausées, des mouvements incessants, un malaise général, une anorexie.

Il n'y a pas de traitement codifié, mais il est de coutume de :

— substituer les benzodiazépines à demi-vie courte par une benzodiazépine à demi-vie longue, au potentiel addictif moindre (diazépam) ;

— diminuer progressivement les doses (environ un tiers toutes les semaines), le risque principal étant celui d'une crise convulsive.

Polytoxicomanies

L'hospitalisation est nécessaire. Le sevrage peut être multiple ou ne concerner que certains produits dans un premier temps, selon une hiérarchie à définir en fonction de la nocivité des produits et de la demande du patient. Il n'y a pas de protocole standardisé. Un projet médicosocial solide doit toujours accompagner ces patients vivant souvent dans la précarité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET ALCOOL

L'alcool neutralise l'action thérapeutique et potentialise les effets sédatifs et cardiovasculaires des psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs et anxiolytiques) et des anti-épileptiques.

Leur prescription doit être évitée tant qu'un sevrage n'est pas obtenu, d'autant plus que la symptomatologie anxiodépressive peut s'amender à l'arrêt de l'alcool.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, OPIACÉS ET TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX OPIACÉS

Tous les dépresseurs respiratoires, l'alcool et les benzodiazépines sont potentiellement mortels chez ces utilisateurs.

Certains médicaments interagissent avec les traitements de substitution, en particulier la méthadone, et doivent donc être maniés avec prudence.

La cimétidine, les antidépresseurs sérotoninergiques augmentent la méthadonémie tandis que les antituberculeux (rifampicine) la diminuent.

Des interactions avec les antiprotéases sont également fréquentes et doivent être contrôlées. Elles sont moindres avec la buprénorphine, mais elles peuvent également s'observer en cas de co-prescription d'antifongiques azolés (kétoconazole et itraconazole) ainsi qu'avec certains inducteurs (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine).

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Conférence de consensus. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolo-dépendant. 17 mars 1999. Alcoologie 1999, *21* : 4S-202S.
2. Cushman P Jr, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndromes: clinical management with lofexidine. Clin Exp Res, 1985, *9* : 103-108.
3. Lejoyeux M. Abrégé d'addictologie. Paris, Masson, 2010.
4. Varescon-Pousson I, Boissonnas A, Ionescu S. Les surdoses non mortelles : étude descriptive d'une population de toxicomanes. Psychologie française, 1997, *42* : 255-260.

THÉRAPEUTIQUE

Chapitre 102

Corticothérapie

Maxime Samson et Bernard Lorcerie

Envisager un traitement corticoïde, qu'il soit en cure courte, prolongée ou en bolus, c'est devoir préciser quels corticoïdes choisir, connaître leurs particularités (Tableau 102-I), les effets secondaires possibles et les précautions à prendre pendant la durée du traitement et lors de l'arrêt.

Les corticoïdes possèdent des actions multiples. Souhaitées, elles justifient leur utilisation en thérapeutique : action anti-inflammatoire, anti-allergique ou immunomodulatrice. Non souhaitées, elles sont à l'origine des effets indésirables de la corticothérapie : action sur le métabolisme osseux, lipidique, protéique, glucidique ou hydro-électrolytique.

CURE COURTE (< 10 JOURS)

• *But* : antalgique et anti-inflammatoire.

• *Indications* : surtout ORL, pneumologique, rhumatologique. En fait, les indications établies sont rares (Tableau 102-II).

• *Quel corticoïde ?* Libre si le traitement est très bref. Autrement, il faut préférer les non fluorés (*voir* Tableau 102-I).

• *Quelle posologie ?* Forte car recherche d'un effet rapide (0,5 à 1 mg/kg/j équivalent prednisone ; enfant : 1 à 2 mg/kg/j).

• *À quelle heure ?* Le matin (mais il faut savoir fractionner les doses en cas de douleurs nocturnes).

• *Combien de temps ?* Moins de 10 jours (si possible 2 à 5 jours).

• *Interdiction* : virose évolutive (herpès, zona oculaire), syndrome infectieux non contrôlé. L'antibiothérapie est systématique en cas de contexte infectieux.

• *Prudence* :

— diabète, insuffisance cardiaque et HTA exposent à un risque de déséquilibre, la surveillance doit être accrue ;

Tableau 102-I **Principaux corticoïdes.**

	Produits	**Demi-vie (h)**	**Activité anti-inflammatoire**	**Activité minéralocorticoïde**	**Équivalence de doses**
	Hydrocortisone	8-12	1	1	20 mg
Non fluorés	Prednisone (Cortancyl®)	12-36	4	0,8	5 mg
	Prednisolone (Solupred®)	12-36	4	0,8	5 mg
	Méthylprednisolone (Médrol®, Solu-Médrol®)	12-36	5	0,5	4 mg
Fluorés	Bétaméthasone (Betnesol®, Célestène®, Célestamine®)	36-54	25-30	0	0,75 mg
	Dexaméthasone (Dectancyl®)	36-54	25-30	0	0,75 mg

Tableau 102-II **Corticothérapie brève : indications clairement établies (Vignes S, Wechsler B).**

Asthme
Décompensation aiguë de BPCO
Poussée de sclérose en plaques
Névrite optique rétrobulbaire
Traumatisme médullaire
Paralysie faciale à frigore
Hépatite alcoolique aiguë grave
PTAI et syndrome HELLP
Maturation pulmonaire fœtale
Pneumocystose au cours du SIDA
Péricardite, méningite, primo-infection (avec adénopathies compressives) tuberculeuse
Fièvre typhoïde avec choc endotoxinique
Tétanos
Méningite de l'enfant à *Hæmophilus influenzæ*
Laryngite sous-glottique

HELLP : *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count* ; PTAI : purpura thrombopénique auto-immun idiopathique.

— les patients originaires de pays tropicaux étant exposés à un risque d'anguillulose maligne, il faut leur administrer un traitement systématique préalable, sans prélèvement, par albendazole (Zentel®) 1 cp à 400 mg, 3 jours de suite, ou ivermectine (Mectizan®) 150 à 200 µg/kg en une prise, soit 4 cp à 3 mg pour 70 kg.

• *Arrêt* : brutal.

• *Effets secondaires* : absents ou minimes (insomnie, agitation) si le traitement est inférieur à 10 jours.

Le véritable risque d'une cure courte est en fait sa répétition. Les effets secondaires peuvent alors devenir identiques à ceux d'une corticothérapie prolongée.

CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE (> 15 JOURS)

QUELS CORTICOÏDES ?

Préférer les corticoïdes non fluorés (prednisone, prednisolone et méthylprednisolone) car ils ont moins de répercussion sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

QUAND ?

Prise unique matinale. En cas de prescription de Solupred®, il faut préciser de racler les bords du verre (où des particules effervescentes se déposent).

AVANT LE TRAITEMENT, QUEL BILAN ?

Il est nécessaire de rechercher des facteurs de risque de mauvaise tolérance (obésité, diabète, HTA, insuffisance cardiaque, antécédents ulcéreux, tuberculeux…). Avant le traitement, réaliser les examens :

- *Biologiques* (pour comparaison ultérieure) : hémogramme, ionogramme sanguin, glycémie, bilan lipidique, hépatique, électrophorèse des protéines car une hyperleucocytose, une lymphopénie, une hypokaliémie, un diabète, une dyslipidémie ou une hypogammaglobulinémie peuvent apparaître en cours de traitement.
- *Électrocardiogramme* (ECG) et *radiographie thoracique*.

FAUT-IL UN TRAITEMENT D'APPOINT ?

Faut-il un traitement anti-ulcéreux (inhibiteur de la pompe à proton), antiparasitaire[(1)], antituberculeux[(2)], un apport potassique ?

En dehors des protecteurs osseux (*voir* plus loin), aucun n'est justifié de façon systématique, mais prescrit en fonction du bilan initial.

FAUT-IL UN TRAITEMENT PRÉVENTIF DE L'OSTÉOPOROSE ?

Les corticoïdes ont un effet cellulaire direct sur les précurseurs ostéoblastiques : augmentation de l'apoptose et diminution de la synthèse protéique. Cela est à l'origine d'un déséquilibre entre formation et résorption osseuse, dont il découle une diminution de la qualité de l'os et donc une ostéoporose cortico-induite qui peut survenir même avec la prescription de faibles doses de corticoïdes.

---

(1) Risque d'anguillulose (*voir* plus haut).

(2) La réactivation d'une tuberculose est possible mais rare, de localisation pulmonaire et extrapulmonaire. Elle se voit surtout en cas de traitement immunosuppresseur associé ou dans la population étrangère. Si un traitement préventif est débuté (il ne doit pas être systématique), une tri-, une bi- ou une monothérapie sont possibles. Aucune étude contrôlée.

Le risque de fracture augmente rapidement après le début de la corticothérapie et diminue après l'arrêt du traitement ; il est fortement corrélé à la dose quotidienne de corticoïdes.

Un traitement préventif doit systématiquement être envisagé si la corticothérapie est supérieure à 3 mois, à une dose supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone (Afssaps 2003).

Mesures générales systématiques

- Lutter contre les facteurs de risque (hypogonadisme, hyperthyroïdie, dénutrition, alcool, sédentarité ; préconiser le sport et la marche).
- Apport calcique quotidien (supérieur à 1 000 mg/j, apport alimentaire compris) et en vitamine D (800 UI/j).

Faut-il effectuer une densitométrie osseuse ?

Les recommandations ne sont pas toutes concordantes concernant les indications de l'ostéodensitométrie.

Elle n'est pas indispensable (en particulier chez les femmes ménopausées) car un traitement prolongé (supérieur à 3 mois) à une posologie supérieure ou égale à 7,5 mg (équivalent prednisone) entraîne un risque fracturaire élevé pour un T-score peu abaissé. Un traitement par bisphosphonates est donc conseillé de manière systématique.

Si une densitométrie est effectuée (femmes non ménopausées et hommes), un traitement par bisphosphonates est recommandé lorsque le T-score est inférieur ou égal à –1,5. Dans le cas contraire, on se contente des mesures générales décrites ci-dessus.

Bisphosphonates

Les recommandations de l'Americain College of Rheumatology 2010 conseillent la prescription d'un bisphosphonate chez l'homme de plus de 70 ans et chez la femme ménopausée, dès lors que la corticothérapie excède 5 mg/j pendant plus de 3 mois, quelle que soit la densité minérale osseuse.

Ils sont efficaces pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose cortisonique du rachis lombaire.

Certains ont l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite :

- Par *voie orale* :

— étidronate (Didronel® 400 mg), de moins en moins utilisé depuis l'arrivée des nouveaux bisphosponates ;

— alendronate[3] (Fosamax® 10 mg) ;
— risédronate (Actonel® 5 mg).

En pratique, on préfère les formes à libération prolongée, données une fois par semaine :
— alendronate monosodique (Fosamax®) 70 mg LP : 1 cp/sem ;
— risédronate monosodique (Actonel®) 35 mg LP : 1 cp/sem ;
— cholécalciférol et alendronate monosodique (Fosavance®) 70/5 600 (70 mg d'alendronate et 5 600 UI de vitamine D) : 1 cp/sem.

Certaines précautions doivent être expliquées au patient : prise 30 minutes avant le repas, dans un grand verre d'eau peu minéralisée, en position debout ou assise, ne pas se recoucher dans les 30 minutes suivant la prise.

• *Formes injectables* : certaines spécialités sont disponibles sous forme intraveineuse. Elles ont l'avantage d'éviter les effets secondaires digestifs et de n'être administrées qu'une fois par an. L'acide zolédronique (Aclasta®), à la dose de 5 mg en perfusion annuelle, a obtenu une AMM en prévention de l'ostéoporose induite par la corticothérapie au long cours.

Contre-indications et effets secondaires

• *Contre-indications* : insuffisance rénale sévère, grossesse, allaitement. Nécessité d'une contraception si chez la femme non ménopausée.

• *Principaux effets secondaires* : reflux gastro-œsophagiens.

• *Soins dentaires* : des cas d'ostéonécrose mandibulaire ont été rapportés lors de la prescription d'acide zolédronique ou de pamidronate. Aussi est-il proposé de stopper les hisphosphonates avant des soins dentaires

Existe-t-il des alternatives à la prescription de bisphosphonates ?

Le tériparatide (Forsteo®) est disponible depuis 2009, avec une AMM dans l'ostéoporose cortisonique. Malgré son efficacité, la nécessité d'injections quotidiennes sous-cutanées en limite l'utilisation dans cette indication.

D'autres traitements peuvent parfois être employés, tels que le ranélate de strontium (Protelos®) ou le dénosumab (Prolia®), mais ils n'ont pas d'AMM dans cette indication.

(3) Non remboursé en préventif.

Tableau 102-III **Régime proposé.**

Interdire	Sel de cuisine, sauce soja
	Pain, biscottes
	Boissons gazeuses (Vichy-Vals)
	Conserves, charcuterie
	Viandes et poissons fumés/salés
	Tous les fromages, sauf yaourt, fromage blanc
	Pâtisserie
Conseiller	Viande ou poisson ou œufs (midi et soir)
	Trois laitages par jour (yaourt ++)
Remplacer le sel par	Épices, herbes, aromates
Régime d'autant plus sévère que la posologie des corticoïdes est élevée	

QUEL RÉGIME ?

L'alimentation du patient doit être hyposodée (2 g/j), pauvre en sucres rapides et en graisses saturées et hyperprotéique (Tableau 102-III). Il faut conseiller d'y associer une activité physique régulière.

Le régime hyposodé peut être moins strict quand la posologie de corticoïdes est inférieure à 10 mg/j.

Il ne faut pas imposer de régime trop strict chez la personne âgée.

PENDANT LE TRAITEMENT CORTICOÏDE, QUELLE SURVEILLANCE ?

- Vérifier le ionogramme sanguin 8 à 10 jours après le début du traitement. Les examens ultérieurs sont fonction de ce premier examen. Si des troubles de la kaliémie ne sont pas présents dans les 10 premiers jours (alors que la posologie de corticoïde est forte), il est très rare qu'ils apparaissent après.
- Bilan lipidique et glucidique tous les 6 mois.
- Surveiller l'amélioration clinique et biologique de la maladie (CRP).
- Consultation du médecin traitant chaque mois (peau, tension artérielle, poids).
- De nombreux effets secondaires peuvent survenir (Tableau 102-IV).
- Prévenir le patient qu'il doit consulter rapidement (+++) si :

Tableau 102-IV **Effets secondaires de la corticothérapie.**

Cardiovasculaires	HTA, décompensation d'une insuffisance cardiaque gauche
Cutanéomuqueux	Aspect cushingoïde, acné, hirsutisme Vergetures, purpura, peau fine et fragile
Digestifs	Hémorragies digestives (surtout si AINS associés) Perforation d'ulcères et de diverticules coliques
Endocriniens	Arrêt de croissance, aménorrhée Risque d'insuffisance surrénale (lors de la dégression)
Infectieux	Bactériens (++), viraux
Métaboliques	Rétention hydrosodée, hypokaliémie, diabète, hyperlipidémie
Musculotendineux	Myopathie, rupture tendineuse
Oculaires	Cataracte, glaucome
Osseux	Ostéoporose, ostéonécrose aseptique
Psychiatriques	Simples : excitation, insomnie, logorrhée Graves : confusion, manifestations maniaque, dépressive, psychotique
Divers	Lipomatose médullaire, lipomatose péricardique

— fièvre (risque bactérien surtout) ;
— douleurs abdominales même frustes (craindre une perforation d'ulcère ou de diverticules, dont la présentation clinique et biologique est souvent décapitée). Réaliser une tomodensitométrie et un abdomen sans préparation ;
— troubles du comportement : confusion, manifestations maniaques, dépressives ou psychotiques, il faut alors diminuer ou stopper les corticoïdes, utiliser les neuroleptiques et éviter les antidépresseurs.

DIMINUTION DU TRAITEMENT (PROPOSITION)

• Le traitement d'attaque est habituellement maintenu pendant 15 à 30 jours en fonction de l'affection causale. La diminution des doses est envisagée dès la disparition des signes cliniques et du syndrome inflammatoire (CRP).
• De nombreux schémas de décroissance peuvent être proposés. Ils doivent respecter un certain nombre de principes :

— diminution progressive des doses ;
— paliers de diminution de plus en plus faibles au fur et à mesure de la diminution des doses ;
— éviter de maintenir de fortes doses (supérieures à 15 ou 20 mg/j) de façon prolongée (plus de 3 mois). Dans ce cas, un traitement d'épargne cortisonée doit être discuté.
• *Exemple de décroissance* :
— de 10 en 10 mg, tous les 7 à 15 jours, jusqu'à 30 mg/j ;
— puis de 5 en 5 mg, tous les 7 à 15 jours, jusqu'à 20 mg/j ;
— puis de 2,5 en 2,5 mg, tous les 15 à 30 jours, jusqu'à 10 mg/j.

Vérifier la CRP avant tout nouveau palier. En cas d'élévation, d'abord écarter une complication infectieuse avant de reprendre une posologie supérieure de corticoïdes (palier supérieur). Ensuite, reprendre la décroissance de façon plus lente.

Ce schéma varie en fonction de la pathologie sous-jacente et de la tolérance de la corticothérapie. Aucun schéma universel ne peut donc être donné.

Au-dessous de 10 mg/j, la décroissance est beaucoup plus lente, en général de 1 mg tous les 15 à 30 jours. Selon la maladie causale, il est parfois nécessaire de maintenir une posologie d'entretien, entre 5 et 12 mg/j si possible (si des doses supérieures sont requises, il faut envisager un traitement d'épargne cortisonée).

ARRÊT DU TRAITEMENT

Si l'on constate une stabilité clinique et biologique depuis plusieurs semaines et que le temps de traitement est considéré comme suffisant (fonction de l'affection sous-jacente), on peut arrêter le traitement.

On commence par diminuer le Cortancyl® (seul produit dosé à 1 mg) de 1 en 1 mg (par paliers de 15 à 30 jours) jusqu'à 6 mg, puis :
— ajouter de l'hydrocortisone (1 cp à 10 mg matin et midi) ;
— poursuivre la diminution du Cortancyl® de 1 en 1 mg (par paliers de 15 à 30 jours) jusqu'à 0 mg ;
— poursuivre l'hydrocortisone seule (1 cp à 10 mg matin et midi), sous régime normosodé, pendant 1 à 3 mois ;
— effectuer un test au Synacthène®.

TEST AU SYNACTHÈNE®

• Ne pas prendre d'hydrocortisone la veille et le matin du test.
• Doser la cortisolémie le matin, à jeun, entre 8 et 9 heures.
• Faire une injection de Synacthène® immédiat (IV).
• Doser la cortisolémie 1 heure après.

• Reprendre la même posologie d'hydrocortisone (1 cp matin et midi) en attendant les résultats.

— si la cortisolémie à jeun est inférieure à 10 µg/100 ml, poursuivre l'hydrocortisone et faire un nouveau test 2 mois après ;

— si la cortisolémie à jeun est entre 10 et 20 µg/100 ml, la cortisolémie après Synacthène® doit doubler (ou au moins être supérieure à 23 µg) : si c'est bien le cas, arrêter l'hydrocortisone ; sinon, poursuivre l'hydrocortisone (1 ou 2 cp/j) et réaliser de nouveau le test 2 mois après.

BOLUS (ASSAUTS, FLASH)

QUEL CORTICOÏDE ?

Perfusion intraveineuse de méthylprednisone (dose maximale de 15 mg/kg). En pratique, 250 mg à 1 000 mg/j, 1 à 3 jours de suite.

DURÉE DE LA PERFUSION

Une demi-heure à 3 heures.

EFFETS SECONDAIRES FRÉQUENTS ET TRANSITOIRES (d'après Juchet 1990)

- Céphalées (20 p. 100).
- Modification du goût (20 à 40 p. 100).
- Flush facial (25 à 50 p. 100).
- Arthralgies (10 à 45 p. 100).
- Insomnies (15 p. 100).
- Phénomènes dépressifs (5 p. 100).
- Palpitations (5 p. 100).

COMPLICATIONS

Infections

Les infections surviennent surtout dans les 48 premières heures, favorisées par l'association à un traitement immunosuppresseur.

Cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme, décès)

Patients à risque : insuffisance rénale sévère (++), cardiopathie préexistante, troubles ioniques, médicaments associés (digitaliques, diurétiques, anti-arythmiques…).

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

- Vérifier l'ionogramme sanguin (kaliémie), la créatininémie et l'ECG. Adjonction dans le soluté d'hydratation (glucosé ou sérum physiologique) de K^+ et de Mg à doses à adaptées aux résultats du ionogramme.
- Perfusion lente (3 heures) chez le patient à risque (*voir* plus haut).
- Surveillance 24 ou 48 heures : possibles troubles du rythme retardés, risques infectieux.
- Surveiller l'INR en cas de traitement à l'antivitamine K associé car il existe un risque d'augmentation de l'INR).

AUTRES MODES D'ADMINISTRATION

BUDÉSONIDE (ENTOCORT® 3 mg)

Il est utilisé dans la maladie de Crohn légère à modérée atteignant l'iléon et/ou le côlon ascendant et, surtout, dans le traitement des hépatites auto-immunes (3 mg 3 fois par jour).

Il y a peu d'effets systémiques (biodisponibilité de 9 à 12 p. 100). Il est métabolisé par le foie (CYC3A) en métabolites inactifs, avec un cycle entérohépatique.

INFILTRATIONS INTRA-ARTICULAIRES

Les infiltrations intra-articulaires sont très utilisées au cours de la polyarthrite rhumatoïde ou des formes périphériques de spondylarthropathie.

Plusieurs spécialités de corticoïdes sont disponibles, le cortivazol (Altim®) étant l'un des plus employés. L'hexacétonide de triamcilonone (Hexatrione®), qui possède des propriétés cataboliques puissantes et une action prolongée, doit être considéré comme une véritable synoviorthèse et injecté sous contrôle scopique ou échographique strict.

Ces infiltrations doivent respecter un certain nombre de règles :
— certitude diagnostique ;
— précautions d'asepsie très soigneuses ;
— contre-indication en cas de traitement anticoagulant (AVK, héparine) ou de troubles de l'hémostase ;
— bien évaluer la balance bénéfice/risque en cas de prise de traitement anti-agrégant : possible si infiltration peu profonde, contre-indiqué si infiltration profonde (hanche, rachis…).

Il existe un passage systémique. Il faut donc éviter de les répéter trop souvent. Elles peuvent transitoirement déséquilibrer un diabète, une HTA, etc.

CAS PARTICULIERS

VACCINS

Les vaccins vivants atténués (BCG, polio oral, fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole) sont interdits. Les vaccins tués sont autorisés (mais leur efficacité est diminuée).

Les vaccins antigrippal (annuel) et antipneumococcique (Pneumo23®, 3 à 5 ans) sont conseillés en cas de corticothérapie prolongée.

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Les anticonvulsivants et la rifampicine ont un effet inducteur enzymatique, il faut donc augmenter la dose de la corticothérapie de 20 à 30 p. 100.

Les diurétiques (autres qu'anti-aldostérone), les laxatifs et l'amphotéricine B (IV) entraînent un risque d'hypokaliémie, il faut donc surveiller l'ionogramme.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens entraînent un risque majoré d'ulcère gastrique, l'association aux corticoïdes est fortement déconseillée.

En cas de prise d'antivitamine K, il existe un risque de surdosage. Il faut donc surveiller attentivement l'INR.

FEMME ENCEINTE

Pour le traitement de la femme enceinte, il est préférable d'administrer de la prednisone ou de la prednisolone (passage transplacentaire

très faible). Un retard de croissance intra-utérin et une rupture prématurée des membranes sont possibles.

Bétaméthasone, dexaméthasone : passage transplacentaire, ces traitements sont à utiliser s'ils sont nécessaires au fœtus (par exemple, pour le traitement du bloc auriculoventriculaire congénital ou la maturation pulmonaire).

ALLAITEMENT

Le passage dans le lait maternel est très faible (environ 10 p. 100). L'allaitement est possible si la posologie est inférieure à 30 mg/j ; sinon, il faut l'éviter ou allaiter au moins 4 heures après la prise.

ENFANT

Pour soigner un enfant, utiliser la prednisone et la prednisolone. Si possible, le traitement doit se faire 1 jour sur 2 afin de limiter l'effet sur la croissance.

CONCLUSION

La durée d'un traitement corticoïde est bien sûr fonction de l'affection à traiter. En cure courte, l'efficacité rapide recherchée ne doit pas faire oublier le terrain sous-jacent et les risques de déséquilibrer une affection chronique jusqu'alors stable. En cure prolongée, l'incidence des effets secondaires (30 p. 100) est presque toujours corrélée à l'importance de la posologie quotidienne (risque divisé par 8 si posologie inférieure à 10 mg). Pour cette raison, la recherche de la dose minimale efficace doit être une obsession à chaque consultation.

Chapitre 103

Anticorps monoclonaux

Benjamin Terrier et Luc Mouthon

Les stratégies thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des maladies auto-immunes reposaient jusqu'à ces dernières années sur les corticoïdes, les immunosuppresseurs, comme le cyclophosphamide et l'azathioprine, pour ne citer que les plus utilisés, et des immunomodulateurs comme les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques.

Ces quinze dernières années, un nombre croissant d'anticorps monoclonaux est apparu sur le marché, avec des champs d'application de plus en plus larges. Plutôt que de pratiquer une immunosuppression globale, les anticorps monoclonaux offrent la possibilité d'obtenir une immunodépression sélective, diminuant de fait le risque de survenue d'une immunodépression profonde et ses conséquences directes en termes de susceptibilité aux infections et d'émergence de tumeurs malignes. Cependant, l'utilisation des anticorps monoclonaux n'est pas dénuée de risque et certains effets secondaires peuvent survenir, en particulier de nature infectieuse.

Nous aborderons ici les modalités d'obtention des anticorps monoclonaux et nous envisagerons ensuite les indications reconnues ou à l'étude de différents anticorps monoclonaux disponibles sur le marché dans le traitement des maladies systémiques et/ou auto-immunes ainsi que leurs effets secondaires potentiels.

OBTENTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux sont obtenus par fusion des lymphocytes spléniques d'un sujet immunisé contre un antigène donné

(ces lymphocytes B produisent des anticorps polyclonaux) avec des cellules immortalisées d'une lignée de myélome. Ainsi chaque lymphocyte B fusionne-t-il avec une cellule myélomateuse pour donner naissance à un hybridome capable, d'une part, de se multiplier in vitro et, d'autre part, de produire en grandes quantités un anticorps monoclonal homogène, c'est-à-dire possédant une seule et même spécificité. Le plus souvent, ce sont des lymphocytes de souris qui sont utilisés pour la fabrication d'anticorps monoclonaux. Cependant, il n'est pas possible d'utiliser des anticorps monoclonaux de souris en thérapeutique humaine, étant donné la survenue d'une réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis des anticorps murins. Ainsi, dans un premier temps, ce sont des anticorps chimériques comportant une région variable murine et une région constante humaine qui ont été synthétisés. Néanmoins, le système immunitaire humain développe en règle une réponse immune contre les régions variables de l'anticorps monoclonal chimérique qui a pour effet de le neutraliser et peut induire des effets secondaires de type maladie sérique par dépôt de complexes immuns ou de type anaphylaxie. Pour contrer ces difficultés, plutôt que de construire un anticorps chimérique dans lequel le fragment Fc (fragment constant, fixant le complément) de l'anticorps murin est remplacé par un fragment Fc d'origine humaine, un anticorps monoclonal sur lequel l'ensemble des acides aminés murins situés en dehors des régions hypervariables ont été remplacés par des acides aminés humains peut être synthétisé.

Il existe désormais de nouvelles techniques d'obtention des anticorps monoclonaux, dont le criblage de banques de phages filamenteux (*phage display*).

Par ailleurs, l'objectif futur consiste à optimiser les anticorps monoclonaux, notamment concernant la fixation et les fonctions effectrices de ces anticorps (modification des fragments Fc, modification de la glycosylation de la région Fc).

NOMENCLATURE

Le suffixe -mab est utilisé pour les anticorps monoclonaux et les fragments. L'identification du type d'animal source est importante et codifiée comme cela est indiqué dans le tableau 103-I. Ainsi le suffixe utilisé indique-t-il la catégorie de l'anticorps monoclonal. Par exemple : rituximab = anticorps chimérique.

Tableau 103-I **Nomenclature des anticorps monoclonaux.**

Espèce	Lettre	Suffixe
Humain	U	umab
Souris	O	omab
Rat	E	
Hamster	E	
Primate	i	
Chimère	Xi	ximab
Humanisé	zu	zumab

MÉCANISMES D'ACTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux agissent par différents mécanismes :
- neutralisation de l'interaction entre un ligand et son récepteur ;
- neutralisation de l'interaction entre des cellules ;
- blocage de l'activation d'un récepteur ;
- déplétion d'une sous-population cellulaire ;
- induction d'une immunomodulation par blocage de la co-stimulation ;
- ciblage d'une drogue.

INDICATIONS DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET/OU INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES

Certains anticorps monoclonaux actuellement utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques ont été préalablement utilisés en transplantation ou en hématologie. Ainsi le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, a-t-il une auto-

Tableau 103-II **Principaux anticorps monoclonaux/molécules recombinantes utilisés dans les maladies auto-immunes.**

Cible	Molécule
Anti-TNF-α	Infliximab (Remicade®)
	Adalimumab (Humira®)
	Certolizumab pégol (Cimzia®)
Récepteur soluble du TNF-α	Étanercept (Enbrel®)
Anti-CD20	Rituximab (MabThera®)
	Ocrelizumab
Anti-CD22	Epratuzumab
IL-1RA	Anakinra (Kineret®)
CTLA4-Ig	Abatacept (Orencia®)
Anti-IL-6 récepteur	Tocilizumab (Roactemra®)
Anti-C5	Eculizumab (Soliris®)
Anti-α_4-intégrine	Natalizumab (Tysabri®)

risation de mise sur le marché dans le traitement de patients atteints de lymphomes B et ce n'est qu'à partir de 2001 que ces anticorps ont été utilisés dans des maladies à auto-anticorps. Nous abordons les anticorps monoclonaux les plus utilisés dans le traitement de maladies auto-immunes dans le tableau 103-II. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines sont abordés dans le chapitre 107.

ANTICORPS ANTILYMPHOCYTES B

Anti-CD20

Le rituximab (MabThera®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique indiqué dans le traitement de patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie, à partir de 1997. Le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Plusieurs études prospectives randomisées contre placebo ont mis en évidence une efficacité du rituximab dans des polyarthrites rhumatoïdes (PR) évolutives sous corticoïdes et immunosuppresseurs. Dans cette maladie, la dose de rituximab utilisée était de 1 g/perfusion, deux perfusions étant effectuées à 15 jours d'intervalle. Des perfusions d'entretient sont effectuées tous les six mois à 1 an.

L'efficacité remarquable du rituximab au cours de la PR a ouvert la porte à son utilisation dans d'autres maladies auto-immunes, parmi lesquelles le lupus érythémateux systémique (LES). Des données issues d'études rétrospectives sur les patients présentant, pour la plupart, un LES réfractaire aux traitements conventionnels, ont ainsi rapporté une bonne efficacité du rituximab chez environ trois quarts des patients. Deux essais thérapeutiques randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo, ont évalué le rituximab au cours du LES : l'étude EXPLORER (*exploratory phase II/III SLE evaluation of rituximab*), au cours du LES non rénal, et l'étude LUNAR (*lupus nephritis assessment with rituximab study*) au cours du LES rénal. Aucune de ces deux études n'a montré de supériorité du rituximab comparativement au traitement de référence.

Dans le purpura thrombopénique immunologique, le rituximab, proposé dans les formes réfractaires au traitement médical avant la splénectomie, permet d'éviter cette dernière dans un tiers des cas. Dans les anémies hémolytiques auto-immunes, le rituximab constitue le traitement de deuxième intention, immédiatement après la corticothérapie.

En 2010, deux études prospectives randomisées ont évalué l'intérêt du rituximab comparativement au cyclophosphamide pour le traitement d'induction des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ces deux études ont conclu à une efficacité comparable du rituximab et du cyclophosphamide. Au cours des vascularites, la dose de rituximab utilisée était de 375 mg/m²/perfusion, quatre perfusions étant administrées à une semaine d'intervalle. Une autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 2011 aux États-Unis et en 2013 en Europe. Il s'agit de la première AMM obtenue dans les vascularites.

L'efficacité du rituximab a par ailleurs été rapportée dans un large éventail de pathologies auto-immunes (Tableau 103-III).

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé a été testé dans des études de phase III dans les hémopathies lymphoïdes B, la PR, le LES et la sclérose en plaques. Les essais thérapeutiques dans la PR et le LES ont été interrompus du fait de la survenue d'infections opportunistes. Seuls les essais dans la sclérose en plaques sont encore en cours, du fait de la sévérité de cette maladie.

Tableau 103-III **Maladies auto-immunes et/ou systémiques au cours desquelles un effet bénéfique du rituximab a été rapporté.**

Polyarthrite rhumatoïde(1)
Vascularites systémiques associées aux ANCA(1)
Purpura thrombopénique immunologique
Anémie hémolytique auto-immune
Érythroblastopénie auto-immune
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Polymyosites et dermatomyosites
Cryoglobulinémies associées ou non au virus de l'hépatite C
Auto-anticorps antifacteur VIII
Glomérulonéphrite extramembraneuse
Pemphigus
Myasthénie
Neuropathies avec anti-MAG

(1) AMM

Anti-CD22

L'epratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène CD22, utilisé dans les hémopathies lymphoïdes B en combinaison avec la chimiothérapie. Ce traitement, évalué au cours du LES dans un essai de phase IIb randomisé en double aveugle, a une efficacité supérieure à celle du placebo. Deux essais de phase III (EMBODY 1 et 2) sont actuellement en cours.

AUTRES ANTICORPS MONOCLONAUX

Abatacept

L'abatacept est une protéine recombinante humaine composée d'un dimère des domaines extracellulaires du CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* ou CD152) humain (relié par des ponts disulfures) fusionnés aux fragments Fc modifiés d'une IgG_1 humaine. Les modifications de la région charnière du fragment permettent la fixation aux récepteurs des fragments Fc (FcγR) sans que cette molécule n'induise de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou du complément. L'abatacept permet d'inactiver les lymphocytes T en entrant en compétition avec CD28 pour la liaison aux molécules B7 exprimées par les cellules présentatrices de l'antigène. Physiologiquement, ces

cellules, via la fixation de CD28 sur B7, envoient un premier signal de co-stimulation activateur aux lymphocytes T, ce qui induit l'expression de CTLA-4 qui vient interrompre cette activation en délivrant un signal inhibiteur par sa fixation sur B7. L'abatacept permet de reproduire ce phénomène inhibiteur physiologique au cours des maladies auto-immunes caractérisées par une activation lymphocytaire excessive.

L'abatacept a une AMM dans la PR. Au cours du LES, une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez les patients lupiques sans atteinte d'organe grave, n'a pas trouvé de supériorité de l'abatacept.

Anticorps monoclonal anti-C5

L'eculizumab (Soliris®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la fraction C5 du complément. Il est actuellement indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et du syndrome hémolytique et urémique atypique. Il est associé à un risque accru d'infections à *Neisseria meningitidis*, justifiant une vaccination systémique avant traitement et une antibioprophylaxie pendant toute la durée du traitement.

Anticorps monoclonal anti-α_4-intégrine

Il faut également signaler l'efficacité spectaculaire d'un anticorps monoclonal anti-α_4-intégrine, le natalizumab (Tysabri®), dans le traitement de la sclérose en plaques, avec une AMM européenne obtenue en 2006. Cependant, plusieurs cas de leuco-encéphalite multifocale progressive ont été rapportés secondairement à ce traitement, justifiant son utilisation uniquement dans les formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

CONCLUSION

Au total, les anticorps monoclonaux ont permis de faire de grands progrès dans le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. Les études en cours nous aideront à définir la place des anticorps monoclonaux dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des différentes pathologies auto-immunes. Dans tous les cas, les effets secondaires potentiels, en particulier infectieux, devront être évalués.

Chapitre 104

Immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées

Luc Mouthon

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines normales obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1 000 individus sains. Au début des années 1980, les Ig IV ont été mises sur le marché pour remplacer les gammaglobulines administrées par voie intramusculaire dans le traitement substitutif des déficits immunitaires humoraux primitifs ou secondaires. C'est de manière fortuite que leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) a été observée. Depuis, l'efficacité des Ig IV a été démontrée ou proposée dans un large éventail de pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires systémiques.

COMPOSITION DES PRÉPARATIONS D'Ig IV

Les préparations d'Ig IV sont obtenues à partir d'un pool de plasma de plus de 1 000 individus sains. Elles doivent répondre aux normes recommandées par la pharmacopée européenne. Il s'agit quasi exclusivement d'IgG intactes, d'une demi-vie de 3 à 4 semaines et de répartition en sous-classes semblable à celle observée dans le sérum humain normal. Les Ig IV contiennent moins de 5 p. 100 d'IgG agrégées, de 0 à 7 p. 100 de fragments $F(ab')_2$ d'IgG et, selon les préparations commerciales, de 0,06 à 40 mg d'IgA par gramme de protéine. Les IgG qui composent

Tableau 104-I **Préparations d'immunoglobulines disponibles sur le marché français en 2013.**

Préparations commerciales	Laboratoire	Voie d'administration	AMM en immuno-modulation
Sandoglobuline®	CSL Behring	IV	Oui
Tégéline®	LFB Biotechnologie	IV	Oui
Privigen®	CSL Behring	IV	Oui
Clairyg®	LFB Biotechnologie	IV	Oui
Octagam®	Octapharma	IV	Oui
Gammagard®	Baxter	IV	Oui
Kiovig®	Baxter	IV	Oui
Gammanorm®	Octapharma	SC	Non
Subcuvia®	Baxter	SC	Non
Vivaglobin®	CSL Behring	SC	Non
Hizentra®	CSL Behring	SC	Non

AMM : autorisation de mise sur le marché ; Ig IV : immunoglobulines intraveineuses ; IV : intraveineuse ; SC : sous-cutanée.

les préparations d'Ig IV ont un large spectre de réactivités qui sont dirigées contre des antigènes extérieurs notamment viraux et bactériens, des auto-antigènes (auto-anticorps naturels) et des anticorps (anticorps anti-idiotypiques). Pour que l'effet immunomodulateur des Ig IV soit optimal, les IgG constituant les préparations doivent être intactes et fonctionnelles. De nombreuses préparations d'Ig IV et d'immunoglobulines sous-cutanées sont disponibles sur le marché français (Tableau 104-I).

INDICATIONS DES Ig IV

(Tableaux 104-II et 104-III)

DÉFICITS IMMUNITAIRES HUMORAUX

Les Ig IV ont été commercialisées pour être utilisées à visée substitutive et ont permis de réduire significativement l'incidence et la sévérité des infections bactériennes comparativement à celles observées

après administration d'immunoglobulines par voie intramusculaire. Dans cette indication, l'apparition sur le marché des immunoglobulines sous-cutanées a grandement amélioré la qualité de vie des patients.

Au cours du myélome multiple et de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes, il a été démontré dans des études prospectives randomisées contre placebo que l'administration d'Ig IV à doses substitutives réduisait également la fréquence des infections bactériennes.

Enfin, au cours de l'allogreffe de moelle osseuse, quelle que soit la dose d'Ig IV utilisée (100, 250 ou 500 mg/kg) ou un placebo [3, 5], aucun bénéfice n'a été observé, qu'il s'agisse de l'incidence des épisodes de réaction du greffon contre l'hôte ou des épisodes infectieux.

Tableau 104-II **Indication des immunoglobulines intraveineuses selon les recommandations de l'ANSM : situations d'AMM (groupe 1).**

Déficits immunitaires
- déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps(1)
- myélome et LLC avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition(2)
- infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH(2)
- allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection(2)

Hématologie
- PTI de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral(1)
- PTI de l'enfant et de l'adulte(2)

Pédiatrie
- maladie de Kawasaki(1)

Neurologie
- syndrome de Guillain-Barré de l'enfant(1)
- syndrome de Guillain-Barré de l'adulte(2)
- neuropathies motrices multifocales(2)(4)
- polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chronique(2)(4)

Ophtalmologie
- rétinochoroïdopathie de Birdshot(3)(4)

(1) Indications prioritaires.
(2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.
(3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie.
(4) AMM française obtenue pour la Tégéline® par le laboratoire LFB biotechnologies.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; PTI : purpura thrombopénique idiopathique.

http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Immunoglobulines-humaines-intraveineuses-Ig IV-actualisation-de-la-proposition-de-hierarchisation-des-indications-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnements-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante.

Tableau 104-III **Indication des immunoglobulines intraveineuses selon les recommandations de l'ANSM : situations temporairement acceptables (groupe 2).**

Déficits immunitaires – prophylaxie des sujets à risque, après exposition à un cas confirmé de rougeole(1)(4)
Hématologie – érythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les patients immunodéprimés(1)(5) – maladie de von Willebrand acquise, notamment associée à une MGUS IgG, en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF avec syndrome hémorragique(1) ou sans syndrome hémorragique(3)
Médecine interne – vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs(2) – dermatomyosite ou polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs(2)(6) – SAPL catastrophique en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse(2)
Neurologie – syndrome de l'homme raide réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlé par les anti-épileptiques(2) – syndrome de Miller-Fisher(2) – myosites à inclusion avec dysphagie grave(2) – myasthénie aiguë dans les phases de poussées(2) – syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires(3)
Transplantation – prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été(2)(7) – traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation(2)(7) – désimmunisation des patients en attente de greffe rénale(3)(7)
Dermatologie – pemphigus en troisième intention(3)(8) – pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements(3)

(1) Indications prioritaires.
(2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.
(3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie.
(4) Femme enceinte non vaccinée sans antécédent de rougeole, sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents de rougeole, enfant de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute, une sérologie maternelle peut être demandée en urgence), enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 heures après contact, quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole.

Ainsi la prescription systématique d'Ig IV n'est-elle aujourd'hui plus justifiée au cours de l'allogreffe de moelle osseuse.

MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES INFLAMMATOIRES SYSTÉMIQUES

Purpura thrombopénique immunologique

On sait aujourd'hui que l'efficacité des Ig IV relayées par la prednisone per os est équivalente à celle des corticoïdes seuls (bolus de méthylprednisolone, puis prednisone per os) chez des malades ayant moins de 20 000 plaquettes, avec cependant une ascension plus rapide du chiffre des plaquettes avec les Ig IV. On sait enfin que, dans la plupart des cas, une seule perfusion de 1 g/kg suffit et que c'est seulement dans le cas où le chiffre des plaquettes reste inférieur à 20 000/mm^3 à J4 qu'une deuxième perfusion de 1 g/kg doit être effectuée.

Maladie de Kawasaki

Les Ig IV ont une efficacité démontrée et supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique (100 mg/kg/j jusqu'au 14e jour, puis 3 à 5 mg/kg/j). Les Ig IV (0,4 g/kg/j pendant 4 jours ou 1,6 à 2 g/kg en une journée), prescrites en association à l'acide acétylsalicylique préviennent la survenue d'anévrysmes coronaires lorsqu'elles sont administrées dans les 12 jours suivant le début des symptômes.

Syndrome de Guillain-Barré

Les Ig IV et les échanges plasmatiques ont une efficacité équivalente démontrée dans deux études prospectives randomisées, sans

---

(5) Sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte national (PTT en cours de publication).
(6) Méthotrexate, azathioprine, (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (actualisé en décembre 2010).
(7) Sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010).
(8) Après un traitement bien conduit en première intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab.
EBV : virus d'Epstein-Barr ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; MGUS IgG : gammapathie monoclonale IgG ; PHRC : programme hospitalier de recherche clinique ; PTI : purpura thrombopénique idiopathique ; SAM : syndrome d'activation macrophagique ; SAPL : syndrome des antiphospholipides, SEP : sclérose en plaques.
http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-actualisation-de-la-proposition-de-hierarchisation-des-indications-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnements-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante.

qu'un bénéfice puisse être mis en évidence par l'association des deux traitements.

Polyradiculonévrites chroniques

Il est démontré que les Ig IV sont plus efficaces qu'un placebo et que l'efficacité des Ig IV, des échanges plasmatiques ou de la prednisone est comparable, avec deux tiers des patients répondeurs en première intention.

Myasthénie aiguë

Les Ig IV et les échanges plasmatiques ont une efficacité équivalente dans le traitement de la poussée aiguë myasthénique. La dose de 1 g/kg aurait une efficacité équivalente à 2 g/kg dans cette indication. Il n'y a pas d'indication à utiliser les Ig IV dans les formes chroniques de myasthénie.

Dermatomyosites

L'efficacité des Ig IV dans les dermatomyosites cortico-résistantes a été montrée dans une étude prospective randomisée en *cross over*.

MALADIES INFECTIEUSES

Les Ig IV sont indiquées dans le traitement des érythroblastopénies associées à une infection chronique par le parvovirus B19 qui surviennent chez des patients infectés par le VIH ou ayant reçu une transplantation d'organe ou une greffe de cellules souches. Dans cette indication, les Ig IV sont efficaces dans 93 p. 100 des cas.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Dans le traitement substitutif des déficits immunitaires, les doses d'Ig IV utilisées sont de l'ordre de 0,5 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG sériques d'au moins 8 g/l. Dans le traitement des maladies auto-immunes, les Ig IV sont habituellement administrées à la dose de 0,8 à 1 g/kg/j pendant deux jours.

TOLÉRANCE AUX Ig IV

Les Ig IV sont, en règle générale, remarquablement bien tolérées. Des céphalées, un flush, des douleurs dorsales basses, des nausées et un wheezing sont souvent associés à une vitesse de perfusion trop rapide et cessent habituellement avec la diminution du débit de perfusion.

Les effets secondaires sévères sont rares. Il peut s'agir d'un choc anaphylactique chez des patients déficitaires en IgA ayant des anticorps anti-IgA. L'utilisation des Gammagard-SD® (Baxter Healthcare), qui contiennent de très faibles quantités d'IgA, est recommandée chez ces patients. En cas d'échec de cette préparation, les immunoglobulines sous-cutanées sont recommandées.

Certains autres effets secondaires sévères peuvent également survenir :

— une méningite aseptique, qui conduira à changer de lot ou de type de préparation d'Ig IV ;

— des accidents thrombo-emboliques ;

— une insuffisance rénale aiguë par néphrose tubulaire osmotique ;

— de rares cas d'anémie hémolytique dus au transfert passif d'anticorps anti-ABO ou Rhésus. Il est important que le contenu en composants non immunoglobuliniques des préparations d'Ig IV soit très hétérogène entre les préparations, en rapport avec les modalités utilisées pour la purification des immunoglobulines G. Ainsi les quantités d'hémagglutinines anti-A, anti-B, potentiellement associées à la survenue d'une hémolyse et de facteur XI et facteur XII, associés à la survenue d'épisodes thrombo-emboliques, varient-elles beaucoup d'une préparation d'Ig IV à l'autre.

MÉCANISMES D'ACTION

De nombreux mécanismes d'action des Ig IV au cours de ces maladies ont été identifiés [1, 2], qui comprennent :

— la modulation de l'expression des récepteurs Fcγ à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales ;

— la modulation du système du complément ;

— la modulation de la synthèse et de la libération des cytokines et des chimiokines ;

— la modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose ;

— la remyélinisation ;

— la neutralisation des auto-anticorps circulants ;

— la sélection des répertoires des lymphocytes B et des lymphocytes T ;

— l'interaction avec d'autres molécules à la surface des lymphocytes et des monocytes ;

— l'épargne cortisonique.

Ces mécanismes d'action sont multiples et souvent intriqués.

CONCLUSION

Au cours de ces trente dernières années, le nombre d'indications des Ig IV à visée substitutive dans les déficits immunitaires et à visée curative dans les maladies auto-immunes ou inflammatoires systémiques a augmenté. Cependant, de nouvelles études cliniques prospectives randomisées, éventuellement en *cross over*, sont nécessaires.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F et al. intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection : a retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis, 2013, *56* : 968-977.
2. Dhainaut F, Guillaumat PO, Dib H et al. In vitro and in vivo properties differ among liquid intravenous immunoglobulin preparations. Vox Sang, 2012, *104* : 115-126.
3. Eijkhout HW, Van Der Meer JW, Kallenberg CG et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. Ann Intern Med, 2001, *135* : 165-174.
4. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. N Engl J Med, 2013, *368* : 777.
5. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med, 2001, *345* : 747-755.

Chapitre 105

Immunosuppresseurs et immunomodulateurs en médecine interne

Pascal Cohen

Les immunosuppresseurs sont indiqués dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes et systémiques. Le choix de l'immunosuppresseur est fonction de l'affection en cause et repose idéalement sur la physiopathologie. Ainsi, lorsque l'immunité humorale est prépondérante, est-il logique de choisir un médicament actif sur les lymphocytes B.

Leurs indications varient selon l'affection et le contexte clinique. Les immunosuppresseurs sont ainsi parfois justifiés d'emblée, seuls ou en association aux corticoïdes ; ailleurs, ils sont utilisés en seconde intention pour franchir un seuil de corticodépendance ou en cas d'échec des corticoïdes seuls.

En modifiant la qualité et l'intensité de la réponse immunologique, les médicaments immunosuppresseurs exposent en tout premier lieu au risque infectieux. Une telle éventualité impose donc de respecter un certain nombre de précautions élémentaires comme s'assurer de la bonne indication du traitement immunosuppresseur, vérifier l'absence de contre-indication que représente un foyer infectieux ou une infection en cours et assurer un suivi clinique et biologique tout au long du traitement.

Il faut donc vérifier au préalable l'absence de foyer infectieux, présent ou potentiel, notamment dentaire et ORL, l'absence d'infection évolutive, et toujours se méfier du réveil d'une tuberculose ancienne si celle-ci n'a pas été correctement traitée. Dans ce dernier cas, il sera alors nécessaire de couvrir ce risque par un traitement antituberculeux.

Les immunosuppresseurs justifient une surveillance régulière tout au long du traitement, mais également sur le plus long terme en raison de leur potentiel oncogène (Tableau 105-I).

Tableau 105-I **Les principaux immunosuppresseurs et leurs principales complications.**

	Posologie	Voie d'administration	Complications fréquentes	Complications rares	Surveillance
Chlorambucil		PO		Leucémies induites	Hématologique
Azathioprine	2 à 3 mg/kg/j	PO	Hépatique, allergique et digestive	Lymphomes	Hépatique et hématologique
Cyclophosphamide	2 mg/kg/j 0,6 g/m^2	PO IV	Hématologique, infectieuse et vésicale	Lymphomes, cancer de la vessie	Hématologique et vésicale
MMF	2 à 3 g	PO	Digestive		Hématologique
Méthotrexate	7,5 à 40 mg/sem	PO, IM	Hématologique, digestive	Allergies, encéphalopathies	Hépatique et hématologique
Ciclosporine	3 à 5 mg/kg	PO	Rénale, HTA, gingivale et pilosité		Rénale
Tacrolimus	0,06 à 0,2 mg/kg	PO			
Sirolimus	2 à 5 mg/j	PO	Lymphopénie		
Sérum anti-lymphocytaire		IV	Allergie	Lymphomes	Hématologique
Léflunomide	10 à 20 mg	PO		Allergie	Hépatique
Infliximab	3 à 5 mg/kg	IV		Allo-immunisation Infections intracellulaires	
Rituximab	375 mg/m^2	IV		Allo-immunisation	

AZATHIOPRINE (IMUREL®)

L'azathioprine est une prodrogue, rapidement transformée en 6-mercaptopurine, qui agit sur la synthèse de l'ADN des cellules prolifératives, en particulier des leucocytes. Elle abaisse le nombre des lymphocytes, surtout T CD8, alors que son action semble moindre sur les lymphocytes B. Elle contribue toutefois à diminuer la synthèse des immunoglobulines, la sécrétion d'IL-2 et de TNF-α.

La posologie habituelle est de 2 à 3 mg/kg/j en 2 prises per os. L'efficacité clinique est souvent retardée de 4 semaines environ

Les effets secondaires sont rares :

— toxicité hépatique (cytolyse modérée) ;
— digestive (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ;
— allergie cutanée (éruption maculopapuleuse, urticaire) ;
— leucopénie modérée ;
— dose-dépendante.

Des infections bactériennes et virales, surtout herpétiques, sont favorisées par la neutropénie et lymphopénie. Des tumeurs ou des lymphomes induits sont surtout observés en co-prescription avec d'autres immunosuppresseurs lors des transplantations. Le risque semble alors 50 à 100 fois plus élevé. Chez les patients traités pour des maladies auto-immunes le risque relatif est plus faible, voire sans différence significative par rapport à une population témoin ne recevant pas d'azathioprine. La surveillance de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) pour l'adaptation des doses d'azathioprine n'est pas démontrée.

Peu ou pas tératogène, l'azathioprine peut être maintenue au cours d'une grossesse sous surveillance si l'état clinique le nécessite.

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN®)

Le cyclophosphamide est un alkylant cytotoxique pour les lymphocytes T, B et NK. Administré par voie intraveineuse en bolus sur une heure toutes les 3 ou 4 semaines, sa posologie varie de 0,6 à 0,7 g/m^2 et se limite à 0,5 g/m^2 chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance rénale. Prescrit par voie orale, sa posologie habituelle est de 1 à 2 mg/kg/j. Sa toxicité vésicale justifie une bonne hydratation et l'association au mesna lorsque la posologie dépasse 1 gramme. L'efficacité clinique est obtenue rapidement vers la deuxième semaine.

Le cyclophosphamide expose à une toxicité hématologique aiguë dose-dépendante, nécessitant un contrôle mensuel de l'hémogramme.

Les autres effets secondaires sont digestifs (nausées, vomissements, rarement diarrhées), vésicaux liés à l'un de ses métabolites (cystites hémorragiques interstitielles immédiates ou retardées exposant au risque tardif de cancer de vessie). Les risques de cystite sont surtout observés avec la voie orale et sont systématiquement prévenus par une hydratation suffisante et l'adjonction de mesna (1 cp de 400 mg quotidiennement). La toxicité gonadique est aussi dose-dépendante et expose au risque d'azoospermie pouvant être irréversible et de ménopause précoce dont le caractère irréversible est très fréquent lorsque la dose cumulée dépasse 12 grammes. La question de l'hypofertilité induite par ce médicament doit être abordée avec le patient avant la mise sous traitement. Elle justifie, chez l'homme jeune, une conservation de sperme. Chez la femme jeune, aucune méthode de prévention n'est actuellement validée. On peut proposer une inhibition de la fonction ovarienne par une hormonothérapie en continu, l'injection séquentielle d'analogues de la LH-RH, la préservation d'ovocytes ou le prélèvement chirurgical d'un ovaire. L'oncogénicité du cyclophosphamide se traduit par un taux très élevé de cancers de vessie qui peut être observée jusqu'à 30 ans après la fin du traitement.

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (CELLCEPT®, MYFORTIC®)

Prodrogue inactive, le mycophénolate mofétil (MMF) se transforme après hydrolyse en acide mycophénolique qui inhibe la prolifération des lymphocytes B et T en bloquant sélectivement et de manière réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques. Il inhiberait également la production de diverses cytokines et molécules d'adhésion.

Le MMF est de plus en plus utilisé dans les glomérulonéphrites lupiques. Il est actuellement évalué en traitement d'attaque de certaines formes graves de lupus. En traitement des vascularites nécrosantes associées aux ANCA, il n'est pas supérieur au cyclophosphamide, ni au méthotrexate. En traitement d'entretien, il est moins efficace que l'azathioprine en prévention des rechutes.

La dose usuelle utilisée chez l'adulte est de 2 g/j en 2 prises.

Le MMF entraîne une diarrhée dans 10 p. 100 des cas. On peut également noter une asthénie et, plus rarement, des douleurs, un syndrome pseudo-grippal et la survenue de malaises. Comme les autres immunosuppresseurs, le MMF expose au risque infectieux.

MÉTHOTREXATE

Le méthotrexate est un antimétabolique antifolique inhibant la synthèse de l'ADN. À posologie relativement faible, il possède aussi une activité anti-inflammatoire (accumulation d'adénosine et baisse des leucotriènes) et immunosuppressive, en particulier sur les lymphocytes T, mais dont les mécanismes sont mal connus. Les posologies varient de 7,5 à 40 mg en une administration hebdomadaire per os (1 à 3 prises), sous-cutanée ou intramusculaire. Les effets secondaires sont relativement fréquents mais le plus souvent bénins : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), éruption cutanée allergique, cytolyse hépatique, cytopénies dose-dépendantes et mucite. Ces dernières sont prévenues par l'administration d'acide folinique 1 à 2 jours après chaque prise. Beaucoup plus rares, mais particulièrement graves, sont les troubles neurologiques centraux (confusion, encéphalopathie, en particulier chez les sujets âgés), les pneumopathies interstitielles fibrosantes et le risque de fibrose hépatique à long terme. Du fait de ses propriétés antimétaboliques, il est formellement contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

CICLOSPORINE A (NÉORAL®, SANDIMMUN®)

La ciclosporine agit essentiellement sur les lymphocytes T. Elle inhibe une protéine de régulation, la calcineurine, et bloque ainsi l'activation du gène de l'IL-2 et la transcription des ARN messagers codant l'IL-2. De nombreux effets secondaires ont été décrits, en général dose-dépendants. Les principaux sont la toxicité rénale, l'hirsutisme, le tremblement et l'hypertrophie des gencives. La toxicité rénale est l'effet secondaire majeur. Elle est soit aiguë et réversible (augmentation des résistances vasculaires intrarénales), soit chronique, plus ou moins réversible, pouvant évoluer vers la fibrose. Une hypertension artérielle est souvent associée. Les posologies sont généralement moindres que celles utilisées au cours des transplantations et varient entre 3 et 5 mg/kg/j en deux prises orales. La pharmacocinétique varie d'un individu à l'autre et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses. Sa toxicité rénale justifie une surveillance spécifique soit par la concentration résiduelle de ciclosporine, soit par la mesure de la créatininémie.

TACROLIMUS (PROGRAF®)

Le tacrolimus est un inhibiteur de la calcineurine et agit comme la ciclosporine sélectivement sur les lymphocytes T. Il possède une toxicité rénale identique à celle de la ciclosporine mais n'entraîne ni hypertrophie des gencives, ni hirsutisme et moins d'hypertension artérielle. Son efficacité est équivalente à celle de la ciclosporine. La posologie habituelle est de 0,06 à 0,2 mg/kg en deux prises per os. Sa surveillance repose sur la mesure de la créatininémie et/ou de sa concentration résiduelle.

RAPAMYCINE (RAPAMUNE®)

Le sirolimus, ou rapamycine, appartient à la famille des macrolides. Son action inhibitrice sur les lymphocytes T est proche de celle de la ciclosporine, mais elle ne passe pas par l'inhibition de la calcineurine. Il se distingue de la ciclosporine par son absence de néphrotoxicité et d'hypertension artérielle. Le sirolimus expose au risque de diarrhée, d'élévation des triglycérides et du cholestérol, d'hypokaliémie et de thrombopénie. Sa posologie varie de 2 à 5 mg/j en une prise, en visant l'obtention d'une concentration sanguine résiduelle de 15 à 30 ng/ml.

RITUXIMAB (MABTHÉRA®)

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique capable de se lier à la molécule membranaire CD20 du lymphocyte B. Cette fixation est à l'origine d'une destruction du lymphocyte B de mécanisme complexe : activation du signal d'apoptose, stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire antigène-dépendante et activation du complément. Il en résulte une déplétion rapide et prolongée des lymphocytes B ainsi que de leur production d'immunoglobulines. La posologie habituelle est de 375 mg/m^2, délivrée en perfusion intraveineuse de 2 heures une fois par semaine pendant 4 semaines. La nécessité ou non de renouveler ultérieurement ce traitement dépend beaucoup de l'indication et n'a pas toujours été bien établie, sauf dans le cas particulier des vascularites associées au ANCA. Les effets secondaires rapportés avec le rituximab sont rares. Malgré l'absence d'AMM pour les affections suivantes, son intérêt croissant a déjà été souligné au cours

des anémies hémolytiques auto-immunes, du lupus grave réfractaire, des cryoglobulinémies et des vascularites associées aux ANCA.

LÉFLUNOMIDE (ARAVA®)

Le léflunomide est un immunomodulateur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant la dihydro-orotate déhydrogénase. Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Il peut occasionner des troubles digestifs (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), des céphalées, des troubles hématologiques, des hépatites ou des réactions allergiques. Son potentiel tératogène nécessite une contraception efficace, même plusieurs mois après son arrêt.

INFLIXIMAB (RÉMICADE®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF-α pour former des complexes stables. Son action anti-inflammatoire est donc rapide. L'infliximab est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère ou fistulisée, la polyarthrite rhumatoïde active, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. De nombreux travaux en cours font état de l'intérêt de l'infliximab au cours des vascularites sévères ou en échec des immunosuppresseurs. Sa place n'est pas encore bien définie. La posologie habituelle est de 3 mg/kg dans la polyarthrite rhumatoïde et de 5 mg/kg dans les autres indications, en perfusion de 2 heures, à raison d'une perfusion à J1, J14, J42 et toutes les 8 semaines. Les principaux effets secondaires se résument à une réaction allergique immédiate, des céphalées, des troubles digestifs et, plus rarement, une atteinte cardiaque et tardivement l'induction d'anticorps antinucléaires. Le risque de lymphomes et de tumeurs malignes est également accru. En revanche, le risque infectieux est certain tout particulièrement vis-à-vis des mycobactéries. Le médicament fait l'objet de recommandations spécifiques de l'Afssaps pour dépister les sujets à risque de réactivation de tuberculose (interrogatoire, intradermoréaction [IDR], tests IGRA Quantiferon® ou T-spot-TB®, radiographie du thorax). Lorsqu'une tuberculose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par infliximab doit être différé.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. CONNELL WR, KAMM MA, DICKSON M et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet, 1994, *343* : 1249-1252.
2. SMITH MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody) : mechanisms of action and resistance. Oncogene, 2003, *22* : 7359-7368.

Chapitre 106

Anti-agrégants, anticoagulants et thrombolytiques

Aurélien Delluc et Dominique Mottier

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques responsables de la prévention des saignements spontanés et de l'arrêt d'une hémorragie en cas de lésion vasculaire. Ces phénomènes peuvent schématiquement être divisés en trois phases :

— l'*hémostase primaire* (vasoconstriction, formation du clou plaquettaire) ;

— la *coagulation* (formation d'un caillot de fibrine insoluble stabilisant le clou plaquettaire) ;

— la *fibrinolyse* (dissolution du caillot).

À l'état normal, il existe un équilibre subtil dans l'organisme entre activateurs et inhibiteurs de l'hémostase, indispensable à la vie, évitant à la fois hémorragies et thromboses. Dans un certain nombre de situations pathologiques, des thérapeutiques capables d'agir sur une ou plusieurs des étapes de l'hémostase sont employées. Ce sont les antithrombotiques, regroupés en trois classes en fonction de leur impact sur l'hémostase (anti-agrégants plaquettaires, anticoagulants, fibrinolytiques).

AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

À la différence de l'endothélium vasculaire sain, la plaque d'athérome si elle se rompt est capable provoquer l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaires. C'est la libération au niveau de la lésion

vasculaire de collagène et de facteur Willebrand qui déclenche l'adhésion, avec pour conséquence l'activation de la plaquette déclenchant la sécrétion de substances pro-agrégantes (ADP, thromboxane A_2, thrombine), qui activent le complexe GpIIb/IIIa, site de fixation de la plaquette au fibrinogène pour former le thrombus dit « blanc ».

Les agents antiplaquettaires (AAP) sont indiqués en pathologie artérielle où les lésions pariétales liées à l'athérosclérose sont prédominantes : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique et artérite des membres inférieurs. Ils sont capables d'inhiber l'activation et l'agrégation plaquettaire (mais n'ont pas d'effet sur l'adhésion plaquettaire). L'activité anti-agrégante des AAP n'est pas mesurable en pratique courante.

Les sites d'action des différents AAP sont représentés sur la figure 106-1.

L'*acide acétylsalicylique* (aspirine) inhibe la cyclo-oxygénase et donc la formation de thromboxane A_2 responsable de l'agrégation. La fixation de l'aspirine est irréversible (à la différence de certains autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le flurbiprofène). Sa demi-vie est donc liée à celle de la plaquette (7 à 10 jours). Ses indications indiscutées sont :

— l'infarctus et les syndromes coronariens aigus (SCA) à la phase aiguë ;
— l'angioplastie avec stent ;
— la prévention secondaire après infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ;
— l'artérite oblitérante des membres inférieurs ;
— la fibrillation auriculaire non valvulaire dans certaines situations de plus en plus rares.

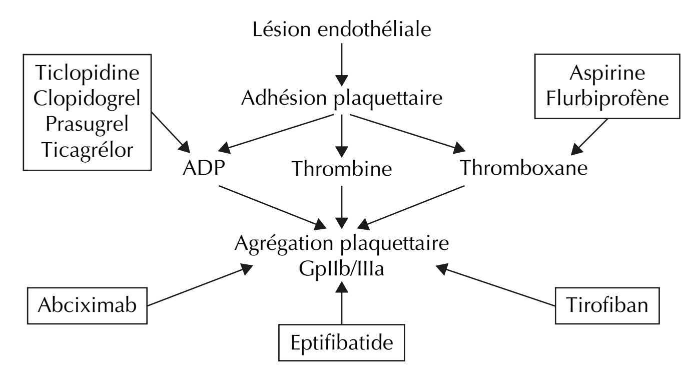


Figure 106-1 **Hémostase primaire et agents antiplaquettaires.**

Il n'y a pas d'indication à l'aspirine en prévention primaire des maladies artérielles, à l'exception de certains sujets particulièrement à risque (diabétiques).

La *ticlopidine* et le *clopidogrel* agissent en inhibant la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire. Cette fixation est irréversible. Le clopidogrel est désormais préféré à la ticlopidine, principalement du fait d'une toxicité hématologique moindre. Ses indications sont limitées à la prévention secondaire chez les patients ayant une maladie artérielle établie en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'aspirine, ou de récidive ischémique sous aspirine. Ils sont associés à l'aspirine après angioplastie coronaire pour quelques semaines et pendant un an après un syndrome coronarien aigu.

Le *ticagrelor* et le *prasugrel* sont de nouveaux anti-agrégants plaquettaires qui ont le même mécanisme d'action que le clopidogrel, mais avec un risque hémorragique plus important. L'inhibition de l'ADP par le ticagrelor est réversible, elle est irréversible pour le prasugrel. Ils sont actuellement indiqués uniquement après un syndrome coronarien aigu, associés à l'aspirine, sur une courte période.

Les *anti-GpIIb/IIIa* agissent en empêchant la fixation du fibrinogène et du facteur Willebrand aux récepteurs de la GpIIb/IIIa. Ils sont administrés par voie intraveineuse. L'eptifibatide et le tirofiban sont des antagonistes peptidiques de ce récepteur, l'abciximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la GpIIb/IIIa. Ces médicaments sont réservés aux unités de soins intensifs de cardiologie. Ils sont administrés sur une très courte période dans la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'un angor instable ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q.

Les *anticoagulants* n'ont pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire et ne peuvent se substituer aux anti-agrégants dans leurs indications. Ainsi, dans les artères de petit calibre notamment, le thrombus blanc résultant de l'agrégation plaquettaire peut-il obstruer la lumière vasculaire et provoquer un accident ischémique avant même que n'intervienne le phénomène de la coagulation.

ANTICOAGULANTS

La coagulation est l'ensemble des réactions qui aboutissent à la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble, assurant la consolidation du thrombus. Les facteurs de la coagulation circulent sous forme de précurseurs inactifs et sont activés en cascade par réaction enzymatique. Les facteurs II, VII, IX et X nécessitent, pour leur synthèse, la présence de vitamine K (ils sont dits vitamine K-dépendants).

Deux voies d'activation de la coagulation existent, aboutissant toutes deux à l'activation du facteur X qui permet la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine activée, qui transforme à son tour le fibrinogène en fibrine par polymérisation (Figure 106-2).

Les anticoagulants ont trois modes d'action possibles. Ils peuvent :

— diminuer les performances de la coagulation en inhibant la synthèse de facteurs de coagulation (antivitamine K [AVK]) ;

— diminuer les performances de la coagulation en inhibant spécifiquement un facteur de la coagulation ;

— augmenter les performances de l'anticoagulation physiologique (antithrombines co-facteur-dépendantes). Leur site d'action sur la cascade de la coagulation est représenté sur la figure 106-2.

Les anticoagulants trouvent peu d'indications en prévention de la pathologie artérielle car l'importance du flux sanguin dans les artères limite souvent le développement du thrombus. Ce n'est pas le cas en pathologie veineuse ou dans certaines affections cardiaques (trouble du rythme auriculaire, dyskinésie du ventricule gauche) où le flux est moins important. Ils sont en revanche indiqués comme traitement curatif de la phase aiguë d'une thrombose, quel qu'en soit le site (artériel ou veineux). En pratique, trois grands groupes d'anticoagulants sont actuellement disponibles :

— les anticoagulants d'action rapide parentéraux (héparines, héparinoïdes, hirudine, pentasaccharide et argatroban) ;

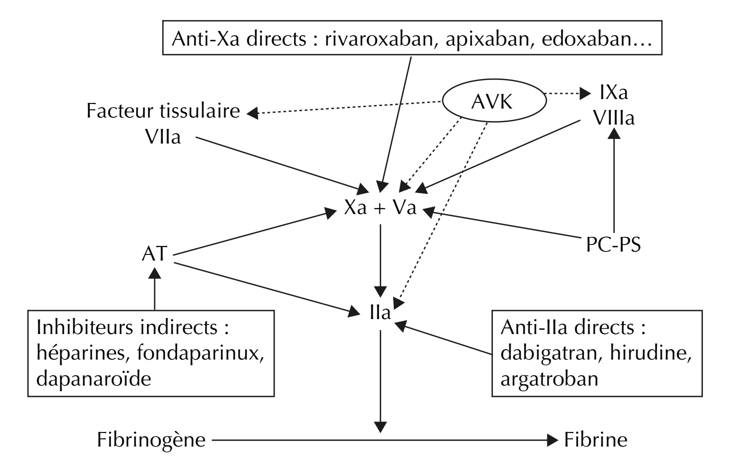


Figure 106-2 **Site d'action des anticoagulants.** Flèche continue : activation ; flèche pointillée : inhibition ; AT : antithrombine ; AVK : antivitamine K ; PC : protéine C ; PS : protéine S.

— les anticoagulants d'action rapide actifs per os dont certains sont déjà commercialisés (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) ;
— les anticoagulants d'action retardée (AVK principalement).

ANTICOAGULANTS D'ACTION RAPIDE PARENTÉRAUX

Héparines

Les héparines, d'origine animale, s'utilisent uniquement par voie injectable (sous-cutanée ou intraveineuse). L'héparine se fixe à l'antithrombine par le biais d'un pentasaccharide et amplifie de façon très importante son action anticoagulante physiologique (*voir* Figure 106-2), dirigée contre les facteurs II et X activés.

L'*héparine non fractionnée* (HNF) est un mélange hétérogène de polysaccharides de poids moléculaire très variable. Or l'activité de l'héparine est variable en fonction de sa taille. Cela explique la grande variabilité de l'effet anticoagulant de l'HNF et la nécessité d'une surveillance régulière de son activité au cours du traitement par le temps de céphaline activée (TCA) (Tableau 106-I). Son élimination est tissulaire.

Tableau 106-I **Adaptation en fonction d'un premier temps de céphaline activée réalisé 6 heures après la réalisation d'un bolus de 80 UI/kg, suivi d'une perfusion continue de 18 UI/kg/h, ou après l'administration de 2 500 UI/10 kg de poids par voie sous-cutanée.**

TCA				
En secondes	**Rapport patient/témoin**	**Modifications thérapeutiques**		**Prochain TCA**
		Débit de la perfusion continue (UI/kg/h)	**Voie SC (dose pour 10 kg de poids)**	
< 35	< 1,2	Nouveau bolus 80 UI/kg, débit +4	3 000 UI	6 h plus tard
35-45	1,2-1,5	Nouveau bolus 40 UI/kg, débit +2	2 800 UI	6 h plus tard
46-70	1,5-2,3	Débit inchangé	2 500 UI	Le lendemain matin
71-90	2,3-3	Débit –2	2 200 UI	6 h plus tard
> 90	> 3	Arrêt 1 heure, puis débit –3	2 000 UI	6 h plus tard

Les *héparines de bas poids moléculaire* (HBPM), de plus petite taille, ont une activité plus prévisible, autorisant leur administration à une dose fixe en fonction du poids, sans surveillance biologique de leur effet en dehors de situations cliniques particulières exposant à un risque d'accumulation (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min, poids extrêmes, sujets âgés). Leur élimination est rénale. Les HBPM sont formellement contre-indiquées en traitement curatif si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Comme sous HNF, il faut, même si le risque est moindre sous HBPM, vérifier de façon bihebdomadaire la numération plaquettaire chez les patients à risque (contexte chirurgical, héparinothérapie récente, co-morbidités importantes), afin de dépister une éventuelle thrombopénie induite par l'héparine (TIH), susceptible de se compliquer d'événements thrombotiques artériels et veineux sévères. En revanche, la numération plaquettaire doit être systématique s'il existe une récidive thrombotique artérielle ou veineuse sous traitement.

Le *fondaparinux* est un pentasaccharide synthétique inhibant de façon spécifique le X activé, toujours par le biais de l'antithrombine. Son administration se fait par voie sous-cutanée, une injection par jour. La dose est fixe et aucune surveillance n'est nécessaire.

Les HBPM et le fondaparinux sont privilégiés dans le traitement préventif de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) et la prise en charge initiale d'un épisode thrombotique aigu. Les indications de l'HNF sont aujourd'hui très limitées (malades présentant une insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, MVTE sévère, les situations dans lesquelles l'on souhaite pouvoir arrêter rapidement l'anticoagulation). Enfin, les HBPM sont recommandées en traitement prolongé chez les patients présentant une MVTE associée au cancer.

L'hirudine avait des indications limitées (traitement curatif de la MVTE associée à une TIH), de même que le danaparoïde sodique (prévention de la MVTE chez les patients aux antécédents de TIH). Ces molécules sont aujourd'hui remplacées dans ces indications par l'argatroban pour l'hirudine et le fondaparinux pour le danaparoïde sodique.

ANTICOAGULANTS D'ACTION RAPIDE ORAUX

Ils peuvent être séparés en deux groupes :

— les *anti-Xa directs* (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) ;
— les *anti-IIa directs* (dabigatran).

Ces anticoagulants ont des caractéristiques communes : actifs per os, d'action rapide, demi-vie courte, cible biologique unique (facteur X activé ou facteur II activé), actifs à la fois sur les facteurs acti-

vés circulants et présents dans le caillot, dose identique pour tous les patients, pas de surveillance biologique en dehors de la fonction rénale, interactions médicamenteuses limitées, ils sont synthétiques, sans risque de TIH, pas d'antidote disponible actuellement.

L'apixaban, le rivaroxaban et le dabigatran ont l'AMM dans la prévention de la MVTE après chirurgie orthopédique majeure. Le rivaroxaban et le dabigatran ont l'AMM dans la prévention des épisodes thrombotiques liés à la fibrillation auriculaire non valvulaire. Le rivaroxaban a l'AMM dans la prise en charge d'un épisode aigu de thrombose veineuse profonde. Ces indications vont évoluer très rapidement. L'utilisation de ces anticoagulants est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, de grossesse et de MVTE grave.

ANTICOAGULANTS D'ACTION RETARDÉE

Antivitamine K

Ils sont administrés par voie orale et constituaient le traitement anticoagulant de choix pour le moyen ou le long terme, en relais du traitement par héparine.

Ils ne peuvent être employés à la phase initiale d'un état thrombotique pour deux raisons : leur action est retardée (ils inhibent la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants) et ils agissent également sur les facteurs de l'anticoagulation vitamine K-dépendants ; cette action est plus rapide et s'associe à un état prothrombotique initial.

Le relais par AVK peut débuter de façon précoce, dès le premier jour et après confirmation diagnostique.

La surveillance de leur effet se fait par l'INR (*international normalized ratio*). Hormis des situations cliniques particulières (valves cardiaques mécaniques, antiphospholipides), il doit être compris entre 2 et 3. Cette fenêtre correspond au meilleur compromis entre l'efficacité antithrombotique et le risque hémorragique ; elle est étroite et justifie une surveillance régulière, d'autant que l'effet des AVK est variable et influencé par de multiples interactions alimentaires et médicamenteuses. La conduite à tenir en cas de surdosage est rappelée dans le tableau 106-II.

La demi-vie du facteur II étant de 96 heures, le relais entre héparine et AVK doit durer au moins 5 jours. L'héparine n'est arrêtée qu'après avoir atteint la cible souhaitée, et ceci à deux reprises.

Les indications des AVK vont très probablement se limiter avec le développement des nouveaux anticoagulants actifs per os d'action rapide : prothèses valvulaires, fibrillation auriculaire valvulaires, états thrombotiques et insuffisance rénale sévère.

Tableau 106-II **Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK.**

INR et contexte	Conduite à tenir
3-5	Sauter une prise, reprendre à une dose diminuée
5-9 sans saignement	Sauter deux prises, INR quotidien Reprendre à une dose diminuée Vitamine K_1 1-2 mg per os si risque hémorragique majeur
> 9 sans saignement	Arrêt des AVK Vitamine K_1 3 mg, à répéter selon l'évolution INR toutes les 12 heures

THROMBOLYTIQUES

Au niveau du thrombus, la fibrine mais aussi les plaquettes sont un site d'activation du plasminogène par le tPA (activateur endogène du plasminogène de type tissulaire), aboutissant à la formation de plasmine. L'action des thrombolytiques est la transformation du plasminogène en plasmine, celle-ci dégradant le fibrinogène et la fibrine du caillot. Divers médicaments thrombolytiques, avec des modes d'action différents, existent. La streptokinase est un activateur d'origine bactérienne (streptocoque β-hémolytique). La formation d'un complexe streptokinase-plasminogène démasque une activité enzymatique qui permet la conversion du plasminogène en plasmine. L'urokinase est un activateur endogène du plasminogène sécrété par les cellules rénales humaines. L'altéplase, activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) et la rétéplase sont produits par génie génétique.

Les *indications* des thrombolytiques sont :

— l'*infarctus du myocarde à la phase aiguë*, si l'angioplastie n'est pas réalisable en urgence. Le traitement doit être administré le plus tôt possible et au plus tard dans les 6 heures suivant le début des symptômes, en association à l'aspirine et à l'héparine ;

— l'*embolie pulmonaire grave* (embolie massive avec un état hémodynamique instable, état de choc, détresse respiratoire) et avec un risque hémorragique faible ;

— l'*accident vasculaire cérébral ischémique* chez certains patients rigoureusement sélectionnés. Le problème majeur est le risque de transformation hémorragique ; certains facteurs de risque sont connus : un

délai de traitement long, une hypertension diastolique, une ischémie sévère à la tomodensitométrie.

Les *contre-indications* aux thrombolytiques sont nombreuses (Tableau 106-III).

Tableau 106-III **Contre-indications aux thrombolytiques.**

Contre-indications absolues
Hémorragies en cours ou récentes
Antécédent d'accident vasculaire cérébral
Tumeur intracrânienne, anévrysme
Intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien récents (< 2 mois)
Chirurgie vasculaire avec mise en place d'une prothèse récente (< 2 mois)
Rétinopathie diabétique évolutive
Hypertension artérielle sévère non contrôlée
Massage cardiaque externe récent (< 10 jours)
Anomalies sévères de l'hémostase (thrombopénie < 100 000/mm^3, TP < 50 p. 100)
Péricardite, dissection aortique
Endocardite bactérienne
Grossesse ou post-partum < 30 jours
Contre-indications relatives
Âge > 75 ans
Chirurgie ou traumatisme < 15 jours
Ponction artérielle ou biopsie < 15 jours
Injection intramusculaire
Hypertension artérielle
Malformation artérielle ou veineuse
Insuffisance hépatique, cirrhose
Insuffisance rénale
Ulcère gastro-intestinal documenté récent (< 3 mois)
Traitement par AVK

Chapitre 107

Antagonistes de cytokines

Benjamin Terrier et Renato Fior

Les cytokines sont produites par les cellules du système immunitaire et interviennent dans le développement des réponses immunitaires et de l'inflammation. Les antagonistes de cytokines sont donc indiqués dans une perspective anti-inflammatoire ou à des fins d'immunosuppression. Il existe différentes classes d'antagonistes de cytokines selon qu'ils ciblent la production ou les effets de ces molécules [1].

Dans ce chapitre, nous traiterons des antagonistes de cytokines utilisés ou en cours d'étude pour le traitement des maladies auto-immunes.

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES CYTOKINES

Ce sont les molécules les plus anciennement utilisées en thérapeutique.

Les glucocorticoïdes inhibent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-α), produites en grande partie par les macrophages, et la synthèse des cytokines immunostimulantes d'origine lymphocytaire T (IL-2, interféron γ principalement). Les glucocorticoïdes inhibent aussi la synthèse des chimiokines, qui sont des cytokines chimio-attractantes impliquées dans le recrutement des leucocytes au sein des tissus inflammatoires. Les effets remarquables des glucocorticoïdes en thérapeutique s'expliquent en partie par la multiplicité de leurs sites d'action sur la réponse immune et inflammatoire.

D'autres agents inhibent plus spécifiquement la production de cytokines par les lymphocytes T. Dans la plupart des cas, ils interviennent en bloquant l'activation de ces cellules. La ciclosporine, première molécule de cette catégorie, a d'ailleurs été identifiée grâce à sa capa-

cité à inhiber la production d'IL-2. Ce mécanisme d'action est également impliqué pour le FK-506 (tacrolimus). À la frontière de ce type d'action, le mycophénolate mofétil (CellCept®), le méthotrexate ou le léflunomide, en induisant la mort des lymphocytes T activés, anéantissent la production de cytokines issues de ces cellules.

Le thalidomide inhibe in vitro la synthèse de TNF-α. Il semble cependant que ses effets in vivo fassent intervenir d'autres mécanismes d'action, car son profil d'action et ses effets secondaires sont clairement différents de ceux des antagonistes spécifiques du TNF-α.

ANTAGONISTES DE L'INTERACTION CYTOKINE-RÉCEPTEUR DE CYTOKINE

Une autre famille d'antagonistes de cytokines bloque l'interaction entre la cytokine et son récepteur. Les composants de cette famille présentent des caractéristiques communes. Il s'agit de molécules protéiques, qui nécessitent donc une administration par voie parentérale. Leur coût est élevé. Leur action est très spécifique de la cytokine concernée, respectant les autres composantes de la réponse immunitaire et ayant peu ou pas d'effets directs en dehors du système immunitaire. Ces caractéristiques les distinguent des substances inhibant la production de cytokines. Du fait de cette spécificité, une inhibition quasi complète de l'action de la cytokine peut être obtenue avec des implications à la fois en termes d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires. On trouve dans cette catégorie des anticorps monoclonaux anticytokines, des anticorps monoclonaux antirécepteurs de cytokines, des récepteurs solubles de cytokines et les antagonistes naturels de l'interaction cytokine-récepteur. Pour la clarté de la présentation, ces différentes molécules sont décrites ci-dessous en fonction de leur cible moléculaire.

ANTAGONISTES DU TNF-α

Molécules disponibles

Les anticorps monoclonaux anti-TNF-α, en se fixant sur la cytokine circulante, empêchent son interaction avec le récepteur. Quatre anticorps sont commercialisés :

— l'*infliximab* (Remicade®) est un anticorps chimérique (dans ce cas, les domaines variables de la chaîne légère et de la chaîne lourde

sont d'origine murine alors que le reste de la molécule est d'origine humaine) ;

— le *certolizumab pégol* (Cimzia®) est un fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du polyéthylène glycol (dans ce cas, seuls sont conservés, de l'anticorps murin, les quelques acides aminés des domaines variables qui interagissent directement avec la cible [cytokine ou récepteur]) ;

— l'*adalimumab* (Humira®) est un anticorps totalement humain ;

— le *golimumab* (Simponi®) est également un anticorps humain.

Différents arguments suggèrent que l'action des anticorps monoclonaux ne se limite pas à inhiber l'action du TNF-α circulant, mais comporte aussi une destruction des cellules productrices de cette cytokine. En effet, une fraction du TNF-α produit par une cellule reste ancrée à sa membrane. Sa reconnaissance par l'anticorps monoclonal permettrait la destruction de la cellule, par l'intermédiaire du complément et de cellules cytotoxiques (macrophages, *natural killer*). Ce mécanisme serait particulièrement important pour rendre compte de l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-TNF-α au cours de la maladie de Crohn. Les récepteurs solubles du TNF-α (étanercept, Enbrel®) sont des molécules recombinantes pour lesquelles le récepteur p75 du TNF-α a été greffé sur une charpente d'immunoglobuline humaine. Cette molécule hybride conserve sa capacité de liaison au TNF-α circulant. Au contraire de l'infliximab, l'étanercept ne semble pas entraîner la destruction des cellules ayant du TNF-α membranaire, ce qui expliquerait son inefficacité dans la maladie de Crohn.

Indications

Les antagonistes du TNF-α sont remarquablement efficaces au cours de la polyarthrite rhumatoïde [2], affection pour laquelle ils ont tous l'AMM. Ils améliorent la symptomatologie clinique, mais ils ont également un effet préventif sur la destruction articulaire. On réserve leur prescription aux patients réfractaires au traitement conventionnel, en particulier au méthotrexate. La poursuite du méthotrexate est recommandée en association aux anticorps monoclonaux anti-TNF-α. Les effets bénéfiques des antagonistes du TNF-α s'estompent progressivement à l'arrêt du traitement, de telle sorte qu'ils sont aujourd'hui souvent administrés au long cours. Tous les patients ne répondent pas favorablement aux antagonistes du TNF-α. Par exemple, environ 30 p. 100 des patients ont une réponse incomplète à l'infliximab.

Au-delà de la polyarthrite rhumatoïde, les antagonistes du TNF-α sont efficaces dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Les indications reconnues sont l'arthrite chronique juvénile, le rhumatisme psoriasique et les spondylarthropathies.

L'infliximab et l'adalimumab sont remarquablement efficaces au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Ils sont indiqués dans les formes actives et sévères, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs ou chez ceux pour qui ce traitement est contre-indiqué ou non toléré. Ils sont également indiqués dans les formes fistulisées de la maladie, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs. Comme précédemment mentionné, l'étanercept est peu ou pas efficace dans la maladie de Crohn.

Enfin, ils ont également une AMM pour le traitement du psoriasis, qu'il s'agisse des anticorps monoclonaux ou du récepteur soluble.

Il existe de nombreuses indications pour lesquelles les antagonistes du TNF-α se révèlent certainement ou très probablement efficaces, mais pour lesquelles il n'existe pas encore d'AMM. Il s'agit notamment des vascularites systémiques (maladie de Takayasu), de la maladie de Behçet, de la dermatopolymyosite, de la maladie de Still de l'adulte, de l'amylose AA et des uvéites.

Au contraire de l'infliximab, dont l'administration se fait par voie intraveineuse, l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab pégol et le golimumab sont administrés par voie sous-cutanée, ce qui constitue un avantage pour un traitement ambulatoire, surtout pour des affections chroniques.

Effets secondaires des antagonistes du TNF-α

Les principaux effets secondaires des antagonistes du TNF-α sont d'ordre infectieux [3]. Ils ne concernent pas de manière équivalente tous les types de germes. Le principal risque concerne la tuberculose. Une fréquence très augmentée de tuberculose a été observée chez les patients traités par infliximab. Il s'agit essentiellement de réactivation de tuberculose latente, la maladie tuberculeuse apparaissant en médiane 12 semaines après le début du traitement par infliximab. Ces tuberculoses sont souvent particulières par leur dissémination, avec une fréquence très inhabituelle de localisations extrapulmonaires et par leur gravité, plusieurs cas mortels ayant été rapportés. Ce risque existe également avec les autres antagonistes du TNF-α. Il est cependant possible que le risque soit moindre pour l'étanercept, du fait de son mécanisme d'action sensiblement différent de celui des anticorps monoclonaux. Du fait de cet effet secondaire grave, l'utilisation des antagonistes du TNF-α est proscrite en cas de tuberculose évolutive et elle ne peut être initiée qu'après avoir éliminé un antécédent tuberculeux qui n'aurait pas été traité de manière appropriée. Si un tel antécédent existe, un traitement antituberculeux doit être administré

(bithérapie par isoniazide et rifampicine pour une durée de 3 mois), avant le traitement par antagoniste du TNF-α. Il faut cependant souligner la difficulté rencontrée à éliminer formellement un antécédent tuberculeux, surtout dans des populations où la vaccination par le BCG a été recommandée. Les tests biologiques visant à étudier la production d'interféron γ en réponse aux antigènes mycobactériens, les IGRA (Quantiferon GiT® et T-spot TB®), permettent de dépister les patients à risque.

Il est probable que les antagonistes du TNF-α augmentent le risque infectieux pour de nombreux autres germes, en particulier pour des germes opportunistes, même si le risque n'est pas aussi élevé que pour la tuberculose. Il concerne la pneumocystose, l'histoplasmose, la légionellose, l'aspergillose, la listériose, les infections pulmonaires et aériennes supérieures. Des études larges sont actuellement en cours pour déterminer si les traitements par anti-TNF-α prédisposent à d'autres types d'infection, bactérienne ou virale. En l'état actuel des connaissances, on ne recommande pas d'attitude spécifique chez les porteurs de maladies virales chroniques, notamment d'hépatite virale.

L'utilisation des antagonistes du TNF-α doit être récusée en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée, car une étude dans cette indication a montré une surmortalité dans le groupe « anti-TNF » par rapport au groupe contrôle. Les anti-TNF-α favorisent l'émergence d'auto-anticorps de type antinucléaire, mais la survenue d'un authentique lupus est très rare. On ne recommande pas de surveiller l'apparition de tels auto-anticorps lors des traitements. Des cas d'aggravation d'affections démyélinisantes ont été rapportés sous anti-TNF-α. Il est possible que les traitements par antagonistes du TNF-α favorisent la survenue de pathologies malignes, même si ce risque potentiel apparaît faible et n'a pas été formellement démontré pour l'instant. Un examen dermatologique à la recherche de lésions cutanées suspectes reste néanmoins indispensable.

ANTAGONISTES DE L'IL-1

Il existe un antagoniste naturel de l'IL-l, l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur IL-1). Ce composé naturel se fixe sur le récepteur de l'IL-1 sans l'activer. Il se comporte donc comme un antagoniste spécifique de l'IL-1. Ce composé est commercialisé sous le nom d'anakinra (Kineret®) et est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, en association au méthotrexate, chez les patients répondant insuffisamment au méthotrexate seul. Compte tenu de sa durée de vie limitée, le traitement par anakinra nécessite une injection quotidienne. Ce traitement augmente le risque d'infections graves, il entraîne parfois une neutropénie, réversible à l'arrêt du traitement, mais dont le risque impose

une surveillance de la numération-formule sanguine. L'anakinra ne peut pas être prescrit en cas d'insuffisance rénale importante ou de neutropénie. Il est contre-indiqué en association aux anti-TNF-α.

Il existe également un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1, le canakinumab (Ilaris®). Le canakinumab est indiqué chez les enfants de plus de 4 ans, les adolescents et les adultes, dans le traitement des cryopyrinopathies regroupant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA ou NOMID) et les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid ou de l'urticaire familiale au froid.

ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE L'IL-6

Le tocilizumab (RoActemra®) est un anticorps monoclonal humanisé IgG_1 spécifique de la sous-unité α du récepteur à l'IL-6 ou IL-6R. En se liant à sa cible, le tocilizumab prévient la liaison du complexe IL-6/IL-6R à une glycoprotéine transmembranaire et inhibe ainsi la voie de signalisation de l'IL-6 en bloquant à la fois les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6.

Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, en association au méthotrexate chez les adultes qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à au moins un traitement de fond (classique ou anti-TNF), et en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate.

Il existe d'autres indications pour lesquelles le tocilizumab semble être une approche thérapeutique intéressante, en particulier les vascularites des vaisseaux de gros calibre (maladie de Horton, maladie de Takayasu), et la maladie de Still de l'adulte.

ANTAGONISTE DE BAFF (SYNONYME DE BLyS)

L'activation pathogène du lymphocyte B au cours des maladies auto-immunes pourrait être liée à la sécrétion excessive de la *cytokine B-cell activating factor of TNF family* (BAFF), cytokine responsable d'un signal de co-stimulation des lymphocytes B, ciblant particulièrement les cellules B autoréactives, faisant de cette cytokine une cible thérapeutique intéressante dans les maladies auto-immunes.

Le belimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé capable de se fixer à BAFF/BLyS (*B-lymphocyte stimulator*), qui est surexprimé dans le lupus et d'autres maladies auto-immunes. Le belimumab vient d'obtenir une AMM aux États-Unis et en Europe pour traiter le lupus érythémateux systémique (LES) actif et « séropositif ». Il s'agit ainsi du premier anticorps monoclonal ayant démontré une

efficacité dans une grande étude randomisée dans le LES. Concernant la tolérance, les données groupées issues des essais de phases II et III ont rapporté un taux d'événements indésirables sérieux comparable au placebo.

L'atacicept est une protéine de fusion recombinante qui contient un résidu du récepteur soluble TACI qui se lie aux cytokines BLyS/BAFF et APRIL, associé au fragment Fc d'une IgG humaine, destinée à inhiber l'activité de ces cytokines. Un essai de phase Ib, en double aveugle, contrôlé contre placebo, a conclu à la bonne tolérance de l'atacicept au cours du LES. Un essai de phase II/III est en cours pour évaluer l'atacicept dans le traitement du LES.

ANTAGONISTES DE L'IL-5

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-5. Il est actuellement en cours d'évaluation au cours du syndrome hyperéosinophilique et de l'asthme réfractaire avec éosinophilie. Un essai thérapeutique au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) devrait débuter prochainement.

ANTAGONISTES DE L'INTERFÉRON α

Il existe deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'interféron α actuellement en cours d'évaluation pour le traitement du lupus érythémateux systémique :

— le rontalizumab, anticorps monoclonal humanisé neutralisant l'IFN-α humain ;

— le sifalimumab, anticorps monoclonal totalement humain capable de se fixer à l'IFN-α avec une haute affinité et de prévenir ainsi la signalisation IFN-α via son récepteur IFNAR.

AUTRES ANTAGONISTES DES CYTOKINES OU CHIMIOKINES

Il faut également mentionner le développement en cours des antagonistes de récepteurs de chimiokines. Ces cytokines d'activité chimioattractante jouent un rôle central dans le recrutement leucocytaire et donc dans les processus inflammatoires. Il semble que les chimiokines mises en jeu dans ces phénomènes soient assez spécifiques, ce qui permet d'envisager d'inhiber sélectivement le recrutement de certains leucocytes, en respectant les propriétés migratoires des autres. Les antagonistes de récepteurs de chimiokines pourraient également avoir

des indications en dehors de pathologies inflammatoires, par exemple pour mobiliser des cellules souches, dont le tropisme médullaire est déterminé par la chimiokine SDF-1. Dans le cadre du VIH, le maraviroc (Celsentri®) est un antagoniste du récepteur CCR5 qui, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux. Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur de chimiokines humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

Il est important de mentionner que, contrairement aux autres récepteurs de cytokines, les récepteurs de chimiokines appartiennent à la grande famille des récepteurs à 7 segments transmembranaires couplés à des protéines G, qui comprend également, par exemple, les récepteurs β-adrénergiques, les récepteurs de l'histamine, de la sérotonine et des opiacés. Il est possible de générer contre ce type de récepteurs des antagonistes non protéiques, de coût relativement limité, d'action très spécifique et administrables par voie orale. Ces propriétés expliquent l'intérêt actuel du milieu médical et académique dans la définition du rôle des chimiokines et de leurs récepteurs en physiologie et physiopathologie humaines, et celui du milieu industriel dans le développement d'antagonistes de récepteurs de chimiokines.

CONCLUSION

De manière empirique, par l'utilisation des glucocorticoïdes, le médecin module depuis plus d'un demi-siècle le réseau des cytokines à des fins thérapeutiques. Après avoir initialement reposé sur l'utilisation de produits inhibant la synthèse des cytokines de manière peu sélective, mais cependant très efficace, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont récemment vu le jour, grâce aux progrès des biotechnologies et de la physiopathologie, qui ont permis de proposer des cibles thérapeutiques précises dans diverses pathologies. Les nouvelles molécules, qui bloquent très sélectivement une cytokine donnée ou son récepteur, permettent d'obtenir des résultats cliniques très intéressants. Cette sélectivité et l'action plus complète qu'elle autorise sur cette cible se font parfois sans effets secondaires majeurs. En revanche, elle démontre parfois l'importance de la cytokine considérée dans le maintien de l'intégrité de l'organisme, comme c'est le cas pour le TNF-α et le contrôle immunitaire de la tuberculose. Ces expériences soulignent l'importance d'un suivi prolongé de l'efficacité et des effets secondaires de ces nouvelles molécules, même après l'obtention de

leur AMM. C'est en effet par une meilleure connaissance du rapport bénéfice/risque qu'elles apportent que leur place dans l'arsenal thérapeutique pourra se définir.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. ÉMILIE D. Antagoniser les cytokines. *In* P Galanaud, D Émilie. Cytokines et médecine interne. Paris, Masson, 1997 : 69-77.
2. FELDMANN M, ELLIOTT MJ, WOODY JN, MAINI RN. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy of rheumatoid arthritis. Adv Immunol, 1997, *64* : 283-350.
3. MARIETTE X. Inhibiteurs du TNF-α en 2002 : effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies. Rev Rhum, 2002, *69* : 982-991.

Chapitre 108

Antifongiques

Caroline Charlier et Olivier Lortholary

DÉFINITIONS

Quatre familles principales sont décrites :

— les polyènes (nystatine, amphotéricine B, dérivés lipidiques de l'amphotéricine B [lipidique ≠ liposomiale] qui comportent l'amphotéricine B liposomiale, en disques lipidiques ou rubans lipidiques) ;

— les triazolés (fluconazole, voriconazole, itraconazole et posaconazole) et la terbinafine ;

— les échinocandines (caspofungine, micafungine et anidulafungine) ;

— les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques (5-fluorocytosine [5-FC]).

POLYÈNES

MÉCANISME D'ACTION

Les polyènes se fixent sur l'ergostérol membranaire, altèrent la structure membranaire et augmentent sa perméabilité.

SPECTRE

Le spectre des polyènes est très large, avec une bonne activité sur *Candida* sp., *Cryptococcus* sp., *Aspergillus* sp., les champignons dimorphiques et les mucorales. Sont considérés comme résistants *A. terreus*, *C. lusitaniæ*, *Trichosporon* sp., ± *Fusarium* sp. et *Scepdosporium* sp.

PHARMACOCINÉTIQUE, PHARMACODYNAMIE

L'administration se fait par intraveineuse. L'amphotéricine B n'est pas absorbée par voie orale. Elle ne subit pas de transformation hépatique. Sa diffusion tissulaire est globalement bonne, sauf dans le liquide céphalorachidien (LCR). Son élimination n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale (urines : 20 p. 100, bile : 20 p. 100). L'amphotéricine B est fongicide in vitro.

MODE D'ADMINISTRATION

• *Amphotéricine B* (Fungizone®) : en raison du risque de choc allergique, la première administration doit comporter une dose test de 1 mg. En l'absence de réaction allergique on peut administrer la dose quotidienne normale de 0,7 à 1 mg/kg/j en une perfusion quotidienne de 2 à 6 heures dans une solution glucosée, avec une prémédication associant antihistaminique, paracétamol et, si besoin, 25 à 50 mg d'hydrocortisone avant la perfusion.

• *Dérivés lipidiques d'amphotéricine B* (Abelcet®, Ambisome®) : en raison de leur coût élevé, ils ne doivent être prescrits que dans des indications précises, notamment, du fait de leur meilleure tolérance rénale, en cas d'insuffisance rénale préexistante ou induite par l'amphotéricine B (créatinine supérieure à 220 µmol/l, clairance inférieure 25 ml/min) ou lorsque le patient reçoit déjà au moins deux médicaments néphrotoxiques.

PRINCIPALES INDICATIONS

Les principales indications des polyènes sont les candidoses systémiques, les cryptococccoses, notamment cérébrales, les aspergilloses invasives, les mucormycoses et les mycoses exotiques sévères. L'amphotéricine B liposomiale est également administrée en traitement empirique chez le neutropénique fébrile.

AZOLÉS ET TERBINAFINE

MÉCANISME D'ACTION

Les azolés et la terbinafine inhibent la synthèse de l'ergostérol membranaire en agissant sur la C14α-déméthylase, une enzyme du

cytochrome P450. Ce mécanisme est la source de nombreuses interactions médicamenteuses.

FLUCONAZOLE

Le spectre du fluconazole est limité aux levures sensibles (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. paraspilosis*, *Cryptococcus* sp.). *C. krusei* est intrinsèquement résistante, et *C. glabrata* présente une sensibilité intermédiaire (dose-dépendante) au fluconazole. Tous les champignons filamenteux sont résistants au fluconazole.

Le fluconazole (Triflucan®) s'administre par voie orale ou intraveineuse. La biodisponibilité orale est excellente (90 p. 100), tout comme la diffusion tissulaire, y compris dans les urines et le compartiment cérébral/LCR. Le fluconazole est fongistatique. L'administration se fait en une monoprise quotidienne. La posologie varie selon l'indication de 50 à 100 mg/j (candidose oropharyngée) à 400 mg/j (7 à 10 mg/kg/j). Une dose de charge (double de la dose d'entretien) est administrée à J1.

Les indications sont principalement les candidoses sensibles et la cryptococcose.

La tolérance du fluconazole est meilleure que celle des autres azolés et les interactions médicamenteuses moins nombreuses qu'avec les autres membres de cette famille.

ITRACONAZOLE

Le spectre de l'itraconazole comporte une activité sur des levures (*Candida* sp. et *C. neoformans*) et sur des filamenteux (*Aspergillus* sp., et les champignons dimorphiques). Il n'a pas d'activité contre *Fusarium* sp. et sur la plupart des mucorales.

L'itraconazole (Sporanox®) s'administre par voie orale. Deux formes sont utilisées par voie orale, les gélules qui doivent être prises avec un repas gras ou, mieux, la solution buvable qui doit être prise à jeun. La posologie est de 200 à 400 mg/j en deux prise par jour. Une dose de charge est administrée pendant 48 heures (600 mg/j). La diffusion tissulaire est bonne, mais pas dans le LCR. Les indications sont les aspergilloses ou les infections à champignons dimorphiques.

VORICONAZOLE

Le voriconazole possède un large spectre couvrant levures (*Candida* sp., y compris *C. krusei*, *C. neoformans*), filamenteux (*Aspergillus*,

Scedosporium sp. et *Fusarium* spp.), mais pas les mucorales, ni de nombreux isolats de *C. glabrata.*

Le voriconazole (Vfend®) est fongicide in vitro (sur *Aspergillus* sp.) et s'administre par voie orale (à jeun) ou intraveineuse, à la posologie de 4 mg/kg/12 h après une dose de charge de 6 mg/kg/12 h à J1. La biodisponibilité orale est excellente chez le sujet immunocompétent, mais doit être vérifiée par des dosages chez l'immunodéprimé. La diffusion dans le LCR est excellente. La voie intraveineuse est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (créatinine supérieure à 220 µmol/l). Les principales indications sont en première intention l'aspergillose, la fusariose, la scédosporiose et les candidoses systémiques en relais.

POSACONAZOLE

Le spectre du posaconazole est analogue à celui du voriconazole sur levures et *Aspergillus*. Il inclue également plusieurs espèces de mucorales.

Il s'administre par voie orale, avec un repas gras ou une boisson acide comme du Coca-Cola®. La posologie est de 400 mg 2 fois par jour, et le monitoring des taux sériques résiduels est très recommandé. Il n'existe pas de forme intraveineuse. Les indications principales du posaconazole (Noxafil®) sont les formes réfractaires d'aspergillose, de fusariose, de scedosporiose, de mycose endémique et de mucormycose. Il est également utilisé en prophylaxie des infections fongiques lors de leucémies aiguës myéloblastiques, des myélodysplasies et des allogreffes de moelle avec GVH.

ÉCHINOCANDINES

MÉCANISME D'ACTION

Elles inhibent la synthèse des β(1,3)-D-glucanes de la paroi fongique.

SPECTRE

Le spectre est le même pour les trois molécules. *Candida* et *Aspergillus* sp. sont habituellement sensibles. *C. parapsilosis* est habituel-

lement moins sensible, *C. neoformans*, *Fusarium* sp. et les mucorales sont résistants.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE

Les échinocandines sont prescrites par voie intraveineuse, en une injection par jour. La diffusion urinaire et dans le LCR est nulle.

MODE D'ADMINISTRATION

La caspofungine (Cancidas®) nécessite une dose de charge à J1 (70 mg/j, puis 50 mg/j). La posologie quotidienne de la micafungine (Mycamine®) est de 100 mg/j.

La tolérance du traitement est excellente. Les interactions sont limitées. Les indications des traitements par échinocandines sont les candidoses invasives, les aspergilloses invasives en deuxième intention, le traitement empirique du neutropénique fébrile (caspofungine) et la prévention des infections à *Candida* sp. chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle ou avec une neutropénie attendue supérieure à 10 jours (micafungine).

5-FLUOROCYTOSINE (5-FC)

MÉCANISME D'ACTION

Elle est transformée en 5-FU par la cytosine désaminase fongique. Le 5-FU s'incorpore à l'ARN et inhibe la synthèse protéique fongique.

SPECTRE

Le spectre de la 5-FC est limité aux levures, à l'exception de *C. krusei*, intrinsèquement résistante.

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE

L'absorption orale est élevée (supérieure à 90 p. 100). La diffusion tissulaire est excellente, y compris dans les urines et le LCR. L'élimination est rénale sous forme active.

MODE D'ADMINISTRATION

La 5-FC (Ancotil®) s'administre à la posologie de 100 mg/kg/j, en 3 à 4 fois. Un dosage du pic sérique, 2 heures après la prise orale, est recommandé (objectif : 50-80 mg/l, toxicité démontrée au-delà de 100 mg/l). La 5-FC ne s'utilise jamais en monothérapie en raison du risque élevé d'émergence de résistance dans cette situation. Le plus souvent associée à l'amphotéricine B, elle est indiquée en cas de mycose avec localisation neurologique centrale/ophtalmologique (par exemple, cryptococcose cérébrale), osseuse, urinaire ou d'endocardite.

Les tableaux 108-I à 108-III recensent le mode d'administration, les indications et les interactions des antifongiques.

Tableau 108-I **Antifongiques d'administration orale : horaires recommandés de prises par rapport aux repas.**

Molécule	Prise par rapport aux repas
Fluconazole	Indifférent
Itraconazole – gélules – solution	 Avec un repas gras(1) À jeun(2)
Voriconazole	À jeun
Posaconazole	Avec un repas gras ou un verre de Coca-Cola®
5-Fluorocytosine	Indifférent
Terbinafine	Avec un repas
Griséofulvine	Avec un repas gras

(1) Avec un repas gras : une tartine beurrée.
(2) À jeun : 2 heures avant ou après un repas.

Tableau 108-II **Antifongiques topiques et mycoses superficielles.**

Nom générique	Nom commercial	Présentation
Candidoses cutanées, buccales et vaginales : topiques actifs électivement sur Candida *sp.*		
Amphotéricine	Fungizone®	Suspension buvable
Nystatine	Mycostatine®	Suspension buvable
Candidoses cutanées, buccales et vaginales, dermatophytoses, pityriasis versicolor : topiques à large spectre		
Dérivés imidazolés		
– bifonazole	Amycor®	Crème, solution, poudre
	Amycoronychoset®	Pommade
– clotrimazole	Mycohydralin®	Crème, comprimé vaginal
– éconazole	Dermazol®	Crème, poudre, émulsion
	Fongileine®	Crème, poudre
	Mycoapaisyl®	Crème, émulsion, poudre
	Mycosedermyl®	Crème
	Pévaryl®	Crème, poudre, solution, émulsion
	Gynopévaryl®	Ovule, ovule LP
	Gynopura® Gé	Crème, ovule LP
	Myleugyne®	Crème, ovule LP
– fenticonazole	Lomexin®	Crème, capsule vaginale 600 mg
	Terlomexin®	Capsule molle vaginale 200 mg
– isoconazole	Fazol®	Crème, émulsion fluide, ovule, poudre
– kétoconazole	Kétoderm®	Crème, gel moussant
– miconazole	Daktarin®	Poudre, gel buccal
	Gynodaktarin®	Capsule molle vaginale
	Loramyc®	Comprimé gingival muco-adhésif
– omoconazole	Fongamil®	Crème, poudre, solution
	Fongarex®	Ovule

(suite)

Tableau 108-II **Antifongiques topiques et mycoses superficielles** (*suite*).

Nom générique	Nom commercial	Présentation
Candidoses cutanées, buccales et vaginales, dermatophytoses, pityriasis versicolor : topiques à large spectre (suite)		
Dérivés imidazolés (*suite*)		
– oxiconazole	Fonx®	Crème, poudre, solution
– sertaconazole	Monazol®	Crème, ovule
– tioconazole	Trosyd®	Crème
	Gyno-trosyd®	Ovule
Ciclopirox	Mycoster®	Solution filmogène 8 p. 100
	Onytec®	Vernis
Ciclopiroxolamine	Mycoster®	Crème, poudre, solution 1 p. 100,
	Sebiprox®	Shampoing 1,5 p. 100
Dermatophytoses (teignes du cuir chevelu, intertrigo et onychomycoses) : topiques actifs électivement sur les dermatophytes		
Amorolfine	Locéryl®	Vernis 5 p. 100
	Curanail® Gé	Vernis 5 p. 100
Terbinafine	Lamisil®	Crème, solution
	Lamisilate®	Crème, solution
	Lamisilgermgel®	Gel
Tolnaftate	Sporiline®	Lotion
Acide undécylénique	Mycodecyl®	Crème, poudre, solution
Pityriasis versicolor		
Sulfure de sélénium	Selsun®	Suspension

Tableau 108-III **Effets secondaires et interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques.**

Molécule	Toxicité	Interactions médicamenteuses
Fungizone® Abelcet® Ambisome®	Générale (fièvre, frissons) Rénale (tubulopathie avec hypokaliémie et hypomagnésémie)	Médicaments néphrotoxiques comme les aminosides (potentialisation toxicité), hypokaliémiants, digitaliques… Érythromycine IV (torsade de pointes)
Ancotil®	Hématologique Hépatique Digestive	Médicaments myélotoxiques, zidovudine, anticancéreux
Triflucan®	Bonne tolérance habituelle Rares toxidermies	Précautions d'emploi : ciclosporine, barbiturique, rifampicine, antivitamine K
Sporanox®	Hépatique Gynécomastie Digestive	Contre-indications : torsade de pointes avec – cisapride (Prepulsid ®) – astémizole (Hismanal®)
Vfend®	Visuelles (30 p. 100) Toxidermies Photosensibilisation fréquente	Contre-indications : barbituriques, carbamazépine, cisapride, quinidine, rifampicine, sirolimus Précautions d'emploi : warfarine, statines, immunosupresseurs, sulfonylurées
Noxafil®	Bonne tolérance	Alcaloïde de l'ergot de seigle Substrat du CYP3A4 avec élévation des concentrations sériques de ces médicaments et risque d'allongement du QT Statines
Cancidas®	Très bonne tolérance	Surveiller concentrations de tacrolimus
Mycamine®	Très bonne tolérance	Pas d'interaction notable hors nifédipine et sirolimus
Lamisil®	Hépatites, Toxidermies	

Chapitre 109

Transfusion de produits sanguins labiles : concentrés de globules rouges, concentrés de plaquettes et plasmas thérapeutiques

Rachid Djoudi et Anne Mercadier

La transfusion de produits sanguins labiles (PSL) relève d'une décision médicale, qui doit tenir compte de l'état clinique du patient et du rapport bénéfice/risque de chaque transfusion.

La délivrance de PSL ne peut être réalisée que sur la présentation d'une prescription médicale et, en l'absence d'urgence vitale, de résultats d'analyses d'immunohématologie : deux déterminations de groupes sanguins (ABO-RH1) et RH-KEL1 et d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

DIFFÉRENTS PRODUITS SANGUINS LABILES

Les PSL proviennent de don de sang total ou d'aphérèse. Chaque don est qualifié biologiquement (caractéristiques immunohématologiques et recherche d'agents pathogènes potentiellement transmissibles).

CONCENTRÉS DE GLOBULES ROUGES

Le concentré de globules rouges (CGR) est une suspension de globules rouges dans une solution anticoagulante (citrate) et de conservation. Chaque CGR contient une quantité d'hémoglobine égale ou supérieure à 40 g/l, moins de 20 ml de plasma résiduel et des plaquettes. Son volume moyen est de 287 ml ± 29 ml et son hématocrite moyen de 59 ml ± 3,2 p. 100.

Les CGR sont conservés à une température comprise entre 2 et 6 °C pour une durée maximale de 42 jours à compter du jour du don de sang.

CONCENTRÉS DE PLAQUETTES

Il existe deux types de concentrés plaquettaires (CP) :

— le *concentré de plaquettes d'aphérèse* (CPA) provient de l'extraction de plaquettes par aphérèse, obtenu chez un donneur de sang. Le contenu moyen est de $4,9 \times 10^{11}$ ± 1,2 plaquettes ;

— le *mélange de concentrés de plaquettes standard* (MCPS) provient du mélange de couches leucoplaquettaires issus de 4 à 6 dons de sang total de même groupe ABO. Le contenu moyen est de $4,1 \times 10^{11}$ plaquettes (± 0,7).

Les CP sont conservés sous agitation douce à température comprise entre 20 et 24 °C et ont une durée de validité maximale de 5 jours. À réception dans le service, ils doivent être transfusés le plus tôt possible

PLASMAS THÉRAPEUTIQUES

Trois types de plasmas frais congelés (PFC) sont disponibles.

— *PFC-SD* : PFC traité par un procédé chimique (solvant-détergent) d'atténuation des pathogènes. Il provient d'un pool de 100 dons de même groupe ABO, de volume de 200 ml avec une concentration en facteur VIII supérieure à 0,5 UI/ml. En cas de réaction allergique lors de la transfusion d'un plasma PFC-SD, il faut utiliser un lot différent de PFC-SD ou un autre type de plasma ;

— *PFC-IA* : PFC unitaire traité par une méthode photochimique d'atténuation des pathogènes (amotosalen et illumination par les UV-A). Il provient d'un seul donneur, de volume compris entre 200 à 300 ml avec une concentration en facteur VIII supérieure à 0,5 UI/ml. Le plasma PFC-IA est contre-indiqué en cas d'allergie à l'amotosalen ou aux psoralènes et chez le nouveau-né lors du traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie ;

— *PFC-Se* : PFC sécurisé par une période de quarantaine de 60 jours. Il est issu d'un seul donneur, de volume compris entre 200 et

850 ml avec une concentration en facteur VIII supérieure à 0,7 UI/ml. En cas de réaction allergique lors de la transfusion d'un plasma PFC-Se, il faut utiliser un plasma d'un autre donneur ou un autre type de plasma.

TRANSFORMATIONS DE PSL

ADDITION D'UNE SOLUTION SUPPLÉMENTAIRE DE CONSERVATION

Le CGR contient une solution (SAG-M : adénine, glucose, mannitol) qui permet sa conservation à 42 jours. Dans le CP, la soustraction d'environ 60 p. 100 du plasma et sa substitution par une solution additive (Intersol®, SSP+®) permet de diminuer les effets indésirables dus au plasma (réaction allergique, TRALI, hémolyse).

DÉLEUCOCYTATION

La déleucocytation est, depuis 1998, systématique pour tous les PSL (CGR, CP et plasma). Un PSL déleucocyté contient moins de 10^6 globules blancs pour les CGR et les CP et moins de 10^4 pour les plasmas thérapeutiques. Cette déleucocytation, obtenue par filtration, permet de réduire le risque :

— de réactions d'intolérance immédiates à type de frisson-hyperthermie ou réaction fébrile non hémolytique ;

— de transmissions d'agents pathogènes : cytomégalovirus (CMV) HTLV-1/2, virus d'Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19 ou de bactéries (staphylocoques, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*…) ;

— de stimulations allogéniques ou d'allo-immunisations vis-à-vis des antigènes leucoplaquettaires (notamment du système HLA [*human leucocyte antigen*]), responsables de la survenue de réactions fébriles non hémolytiques ou d'un état réfractaire aux transfusions de plaquettes ;

— de réactions du greffon contre l'hôte (*graft versus host*) chez les patients immunoincompétents ;

— d'états d'immunosuppression post-transfusionnelles.

DÉPLASMATISATION DES PSL CELLULAIRES (CGR ET CP)

Les PSL déplasmatisés contiennent moins de 0,5 g/l de protéine par unité. Ils sont indiqués chez les patients immunisés contre des pro-

téines plasmatiques (IgA), en cas de survenue ou d'antécédents de purpura post-transfusionnel. Des réactions transfusionnelles sévères (anaphylactiques) ou d'intolérance clinique répétée (urticaire étendu, bronchospasme, œdème de Quincke) justifient de déplasmatiser les CGR ou les CP à transfuser.

CRYOCONSERVATION DES PSL CELLULAIRES

La cryoconservation des PSL cellulaires (CGR, CP) permet la conservation de cellules viables et fonctionnelles. Elle est utilisée pour la conservation de cellules de phénotype rare afin de pouvoir transfuser des patients de phénotype exceptionnel ou ayant développé un grand nombre d'allo-anticorps dirigés contres des antigènes érythrocytaires ou plaquettaires.

IRRADIATION DES PSL CELLULAIRES

L'irradiation des PSL cellulaires consiste en une exposition du CGR ou du CP à un rayonnement ionisant à la dose de 25 à 45 grays. L'irradiation des PSL vise à prévenir la GVH post-transfusionnelle liée à la transfusion de lymphocytes viables contenus dans le PSL. Elle est la manifestation d'une réponse immunologique induite par les lymphocytes transfusés viables. La GVH peut survenir chez un patient immunodéprimé ou en cas de haplotype HLA-identique entre donneur et receveur. Les indications de PSL irradiés sont les suivantes :

— patient atteint d'un déficit immunitaire congénital cellulaire ;

— patient transfusé avec un CPA issu d'un don familial ou un CPA HLA-compatible ;

— transfusion in utero ;

— patient allogreffé par des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et un an après une greffe allogénique et trois mois après une greffe autologue ;

— patient traité par un antagoniste des purines (fludarabine…) et un an après l'arrêt du traitement ;

— patient traité par sérum antilymphocytaire (SAL).

PRÉPARATIONS PÉDIATRIQUES DES PSL CELLULAIRES (CGR, CP)

Les préparations pédiatriques des PSL cellulaires (CGR, CP) consistent à diviser aseptiquement un produit cellulaire en plusieurs unités qui permettent, notamment pour les CGR de réduire, pour un même

receveur, le nombre d'expositions à des dons provenant de donneurs différents

RÉDUCTIONS DE VOLUME

Les réductions de volume consistent à éliminer une partie du milieu de suspension. Elles sont utilisées essentiellement en transfusion néonatale.

SANG TOTAL RECONSTITUÉ

Le sang total reconstitué consiste à mélanger un CGR avec de l'albumine iso-oncotique ou du plasma. Cette reconstitution est indiquée dans la réalisation d'exsanguinotransfusion, d'AREC (assistance respiratoire extracorporelle) ou d'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle).

QUALIFICATIONS DE PSL

QUALIFICATION PHÉNOTYPÉE

La qualification phénotypée RH-KEL1 des CGR est systématique. Elle consiste à déterminer les antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), et KEL1 (K). Cette qualification peut être « étendue » à d'autres antigènes de groupes sanguins FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (JKa), JK2 (JKb), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Lea), LE2 (Leb), etc.

L'utilisation de CGR phénotypés RH-KEL1 a pour objectif de prévenir l'allo-immunisation érythrocytaire chez les patients transfusés en particulier chez les femmes en âge de procréer (prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né) et chez les patients susceptibles de recevoir des transfusions itératives (drépanocytaire, thalassémique).

Les patients chez lesquels des anticorps anti-érythrocytaires sont ou ont été identifiés lors de la recherche d'agglutinines irrégulières, doivent recevoir des CGR phénotypés (ne présentant pas l'antigène cible) et compatibilisés avec le sérum du patient.

La qualification phénotypée des CP consiste dans la détermination des antigènes des systèmes HLA ou spécifiquement plaquettaire (HPA [*human platelet antigen*]). Elle n'est applicable qu'aux CPA.

Les CPA phénotypés sont indiqués lorsque le patient a des anticorps anti-HLA ou HPA.

QUALIFICATION COMPATIBILISÉE

La qualification compatibilisée réalisée au laboratoire est une obligation règlementaire appliquée aux CGR transfusés aux patients ayant ou ayant eu des allo-anticorps. Sa durée de validité est alors de 3 jours. Elle peut être réalisée pour les CPA en complément de la qualification phénotypée.

QUALIFICATION « CMV-NÉGATIF »

La qualification « CMV-négatif » est appliquée aux PSL cellulaires (CGR, CP) qui proviennent de donneurs ayant une sérologie CMV négative. La déleucocytation systématique est considérée comme équivalente dans la prévention de la transmission du CMV (virus intraleucocytaire). Néanmoins, l'utilisation de PSL CMV-négatifs (et déleucocytés) est indiquée dans les situations suivantes :

— allogreffés de CSH dans les cas où receveur et donneur sont CMV-négatifs ;

— allogreffés pulmonaires ;

— nouveau-né prématuré (âgé de moins de 32 semaines) de mère CMV-séronégative et pour les transfusions in utero ;

— femme enceinte CMV-négative.

INDICATIONS DES TRANSFUSIONS DE CGR

TRANSFUSION DE CGR EN URGENCE HÉMORRAGIQUE

La prescription des CGR est accompagnée de prélèvements pour les analyses immunohématologiques et mentionne le degré d'urgence.

Ce degré d'urgence peut à tout moment évoluer en fonction de l'état clinique du patient. Le site transfusionnel doit être averti du caractère et du degré de l'urgence le plus rapidement possible.

Urgence vitale immédiate

La délivrance des CGR est sans délai. En l'absence de données immunohématologiques, les CGR délivrés sont, en fonction du sexe et de l'âge du patient, de groupe O Rh : –1 (D négatif) ou Rh : 1 (D positif). La disponibilité de données immunohématologiques vérifiées du patient, permet la délivrance de CGR iso-groupe et iso-Rhésus.

Urgence vitale

La délivrance des CGR doit être inférieure à 30 minutes. Les CGR sont délivrés avec le groupe sanguin sans attendre les résultats des RAI.

Urgence relative

La délivrance des CGR est faite dans les 2 à 3 heures, l'ensemble des examens immunohématologiques pouvant être réalisé dans ce délai.

TRANSFUSION DE CGR EN CAS D'ANÉMIE CHRONIQUE

La transfusion de CGR peut modifier certains paramètres biologiques et il est nécessaire de pratiquer avant toute transfusion :
— une NFS ;
— une numération de réticulocytes ;
— un phénotype érythrocytaire ;
— la recherche d'une hémoglobinopathie ;
— l'exploration biologique d'une anémie hémolytique ;
— un dosage des enzymes érythrocytaires ;
— un dosage du fer et de la saturation de la sidérophiline, de la ferritine, de l'acide folique et de la vitamine B_{12}.
L'indication de la transfusion de CGR en cas d'anémie chronique se fait :

En fonction du seuil d'hémoglobine (Hb) et de la tolérance clinique

L'indication transfusionnelle ne se pose que dans le cas d'une Hb inférieure à 10 g/dl, mais cette valeur est interprétée en fonction de son évolution et de la tolérance clinique de l'anémie (asthénie, irritabilité, palpitation, dyspnée d'effort, malaise…). Les recommandations actuelles sont les suivantes :
— Hb entre 8 et 10 g/dl : l'indication de CGR est rare en l'absence de défaillance cardio-pulmonaire ;
— Hb entre 6 et 8 g/dl : l'indication de CGR est discutée en fonction de signes d'intolérance clinique ;
— Hb inférieure à 6 g/dl : les signes d'intolérance sont fréquents et conduisent habituellement à transfuser.

En fonction de la cause et du mode d'installation de l'anémie

Habituellement, une anémie qui s'installe progressivement est mieux tolérée cliniquement.

Pour les anémies par déficit en vitamine B_{12}, en fer ou en folates, la correction du déficit permet de corriger l'anémie. L'indication de CGR peut être discutée dans ce cas pour des taux de Hb inférieurs à 5 g/dl et selon le contexte clinique.

En fonction d'alternatives possibles à la transfusion

• Compensation d'une carence en fer, en folates ou en vitamine B_{12}.
• Utilisation d'érythropoïétine (EPO) chez les insuffisants rénaux chroniques.
• Arrêt de médicaments hématotoxiques.
• Traitement d'une maladie inflammatoire.

La mesure post-transfusionnelle de l'Hb, réalisée à 24 heures, permet de juger de l'efficacité de la transfusion ou de mettre en évidence une inefficacité transfusionnelle retardée susceptible d'être liée à une allo-immunisation anti-érythrocytaire méconnue.

TRANSFUSION DE CGR EN HÉMATOLOGIE ET ONCOLOGIE

• Les *causes* de l'anémie sont souvent multifactorielles et associées :
— causes centrales : envahissement médullaire, toxicité médullaire secondaire au traitement, insuffisance médullaire, carence martiale ou vitaminique ou non-réponse à l'EPO ;
— causes périphériques : saignement aigu, hémolyse ou hypersplénisme.

• Les *indications* sont un seuil de Hb à 8 g/dl qui doit être maintenu. Ce seuil peut être plus élevé en fonction du retentissement clinique dans certaines situations (infections sévères, insuffisance pulmonaire ou cardiaque).

• *Type de CGR* : le respect du phénotype RH-K du patient par la transfusion de CGR phénotypés est fonction de l'âge du patient, de son espérance de vie, du risque d'allo-immunisation (immunocompétence, transfusions itératives). En oncohématologie, les patients étant fréquemment transfusés, l'utilisation de CGR phénotypés est souvent la règle.

• Les CGR sont *irradiés* en cas de :
— transfusion dans les 10 jours qui précédent une greffe de CSH ;

— transfusion de CGR issus de dons intrafamiliaux ;
— situation de greffe de cellules souches hématopoïétiques.
• *Cas particuliers* :
— les hémoglobinopathies ;
— les patients drépanocytaires (homozygotes) et thalassémiques (anémie de Cooley) doivent recevoir des CGR phénotypés RH-KEL1 et de phénotype étendu. Chez les patients drépanocytaires homozygotes, des échanges érythrocytaires associant saignée et transfusion ont pour objectif de réduire le taux d'hémoglobine S. Ces échanges peuvent être réalisés à titre curatif en phase aiguë (priapisme, AVC, syndrome thoracique aigu) ou à titre préventif d'une complication vaso-occlusive ou d'un acte opératoire. Ces échanges sont aussi effectués pour maintenir le taux d'hémoglobine S inférieur à 30 p. 100 après un accident vasculaire cérébral ou lors d'une détérioration viscérale sévère ;
— les anémies hémolytiques auto-immunes. Le rendement des transfusions de CGR est souvent décevant, voire nul. La durée de vie des globules rouges transfusés est raccourcie. Le risque d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire, qui peut-être méconnue lors de la recherche d'agglutinines irrégulières, nécessite de ne recourir à la transfusion qu'après en avoir soigneusement estimé le bénéfice clinique de celle-ci. Si l'indication de la transfusion de CGR est posée, les CGR sont phénotypés RH-KEL1 et réchauffés à 37 °C en cas de présence d'agglutinines froides ou d'anticorps biphasiques ;
— les anémies hémolytiques acquises immuno-allergiques médicamenteuses. Certains médicaments peuvent induire la formation d'auto-anticorps et être responsables d'accidents hémolytiques sévères. Le traitement doit être arrêté et la transfusion de CGR n'est indiquée que dans le cas d'une menace vitale.

INDICATIONS DES CONCENTRÉS DE PLAQUETTES

CHOIX DU PRODUIT ET DE LA DOSE PLAQUETTAIRE À TRANSFUSER

Les CPA et MCPS ont des qualités fonctionnelles et une efficacité hémostatique comparables. Le contenu en plaquettes de chaque CP est inscrit sur l'étiquette de la poche. Deux situations peuvent imposer le recours à des CPA :
— patients porteurs d'anticorps anti-HLA ou anti-HPA ;

— patients pédiatriques pour lesquels une adaptation de la dose est nécessaire (fractionnement du CPA) ;

La dose est à adapter en fonction de l'âge, du poids du patient et de la numération plaquettaire :

— adulte : 0,5 à 0,7 × 10^{11} plaquettes pour 7 kg de poids ;
— enfant : 0,5 × 10^{11} plaquettes pour 5 à 7 kg de poids ;
— néonatologie : 0,1 à 0,2 × 10^{11} plaquettes par kg de poids.

En cas de transfusion de plaquettes Rh 1 (D positif) à un sujet Rh 1 (D négatif), chez une femme en âge de procréer et sans immunodépression profonde, la prévention de l'immunisation anti-Rh 1 doit être effectuée par l'injection dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D. Cette dose est suffisante dans le cas de la transfusion de 10 CP sur une période d'environ 3 semaines.

TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN CONTEXTE PÉRI-OPÉRATOIRE

Des circonstances cliniques peuvent aggraver le risque hémorragique et doivent être, dans la mesure du possible, corrigées :

— pathologie de l'hémostase associée ;
— altérations des fonctions plaquettaires induites par des médicaments ou des pathologies associées ;
— hypothermie ;
— anémie ;
— hypersplénisme ;
— état de choc persistant ;
— infection ;
— antécédents hémorragiques spontanés ou provoqués.

Seuils recommandés

Le seuil transfusionnel recommandé est de 50 g/l pour les interventions chirurgicales, la rachi-anesthésie, les gestes invasifs (ponction lombaire, endoscopie, pose de cathéter…). En cas d'anesthésie péridurale, le seuil minimal est 80 g/l. En cas d'interventions neurochirurgicales ou de chirurgie du segment postérieur de l'œil, le seuil recommandé est de 100 g/l.

• *Thrombopathie médicamenteuse* : la transfusion de plaquettes à titre préventif n'est pas recommandée. En revanche, si l'arrêt du médicament n'a pas pu être anticipé et en cas de saignement important, le recours à la transfusion de CP doit être rapide

• *Thrombopathie constitutionnelle* : elle doit être prise en charge dans un centre spécialisé.

• *Transplantation hépatique* : un seuil de 50 g/l permet une hémostase opératoire.

• *Chirurgie cardiaque* : la transfusion de plaquettes ne doit pas être prophylactique. Elle est indiquée en cas de saignement anormal ou microvasculaire, d'une numération plaquettaire inférieure à 50 g/l et après avoir antagonisé l'héparine.

• *Obstétrique* : dans le cas d'une thrombopénie idiopathique isolée et stable à 75 g/l, d'un syndrome HELLP ou d'un PTI, une transfusion prophylactique de CP n'est pas recommandée et son indication est limitée aux cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital.

TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN CAS DE TRANSFUSION MASSIVE

La transfusion massive est définie par l'apport de plus de 10 CGR en moins de 24 heures ou le remplacement de la moitié de la masse sanguine.

La transfusion de CP doit être posée sur un faisceau d'arguments cliniques et pas seulement sur la thrombopénie.

TRANSFUSION DE PLAQUETTES EN HÉMATOLOGIE ET ONCOLOGIE

Avant toute transfusion de plaquettes, la recherche de anticorps anti-HLA ou anti-HPA doit être réalisée.

Toute transfusion doit être faite à distance (2 heures) d'une perfusion d'amphotéricine B.

Thrombopénies centrales

Les thrombopénies centrales comprennent l'hémopathie maligne, les tumeurs solides et l'aplasie médullaire. Le seuil de la transfusion prophylactique est :

— aucun facteur de risque : 10 g/l ;

— fièvre, infection, mucite de grade supérieur à 2, chute brutale de la numération plaquettaire en 72 heures : 20 g/l ;

— traitement anticoagulant, coagulopathie : 50 g/l ;

— geste invasif, endoscopie digestive + biopsie, endoscopie bronchique + lavage, ponction-biopsie hépatique, avulsion dentaire : 50 g/l.

La transfusion peut être curative et urgente pour contrôler le syndrome hémorragique en cas :

— de purpura pétéchial ecchymotique extensif ;

— d'hémorragie extériorisée ;
— d'hématome extensif, douloureux et compressif ;
— d'hémorragie rétinienne au fond d'œil ;
— de bulle hémorragique buccale ;
— de déglobulinisation rapide ;
— de trouble de la conscience, de céphalée, de trouble visuel ou de signe neurologique focalisé brutal.

Cas particulier de la transfusion de plaquettes dans les états réfractaires

L'état réfractaire est défini par l'absence de rendement transfusionnel de deux transfusions à des doses suffisantes de CP prélevés depuis de moins de 48 heures, ABO-identiques.

Une cause immunologique ne peut être retenue qu'après avoir éliminé :
— une fièvre avec ou sans infection documentée ;
— une CIVD ;
— une splénomégalie ;
— une complication d'une greffe de cellules souches hémato-poïétiques (maladie veino-occlusive, infection à CMV, GVH, micro-angiopathie thrombotique) ;
— une interférence médicamenteuse.

Une recherche d'allo-immunisation HLA/HPA doit être faite pour guider la sélection de CPA HLA ou HPA phénotypés compatibles. En l'absence de CPA phénotypés et devant la persistance d'un état réfractaire :
— la transfusion prophylactique n'est pas recommandée ;
— en cas d'urgence (menace vitale hémorragique), il est préconisé de transfuser une dose plus importante de plaquettes et fractionnée dans les 24 heures (3 à 4 épisodes transfusionnels).

Thrombopénies périphériques

La transfusion de CP n'est pas indiquée dans ces cas, mais peut être discutée en cas de syndrome hémorragique grave associé à :
— un hypersplénisme ;
— une CIVD, sauf dans la leucémie aiguë, en particulier promyélocytaire, où il est recommandé de maintenir un seuil à 50 g/l ;
— une thrombopénie médicamenteuse ;
— une micro-angiopathie thrombotique (qui doit être traité par des échanges plasmatiques) ;
— un purpura post-transfusionnel (pour lequel la perfusion d'immunoglobulines est indiquée).

Thrombopénies en néonatologie

La transfusion de CP chez le nouveau-né vise prioritairement à prévenir l'hémorragie intracrânienne.

Thrombopénie immune par allo-immunisation plaquettaire maternofœtale

En cas de thrombopénie supérieure à 30 g/l, la surveillance s'impose en milieu hospitalier. La transfusion de CP est indiquée pour une thrombopénie inférieure à 30 g/l isolée ou associée à un syndrome hémorragique. Le CP ne doit pas comporter l'antigène correspondant à l'anticorps maternel. Un CP déplasmatisé et irradié, prélevé chez la mère, ou un CPA phénotypé HPA (si l'anticorps est identifié) sont les produits de choix.

Thrombopénie auto-immune

La transfusion de CP associée à un traitement par les immunoglobulines intraveineuses s'impose en cas de syndrome hémorragique ou si le taux de plaquettes est inférieur à 50 g/l. Dans les cas les plus graves, le recours à une exsanguinotransfusion peut être nécessaire.

Thrombopénie non immune

La transfusion de CP s'impose pour une numération plaquettaire inférieure à 30 g/l. Pour l'enfant d'un poids corporel inférieur à 1 000 g ou devant la survenue d'une CIVD, en cas d'acte chirurgical, d'exsanguino-transfusion ou d'hémorragie, ce seuil est de 50 g/l.

INDICATIONS DES PLASMAS THÉRAPEUTIQUES

La transfusion de plasma thérapeutique doit être prioritairement guidée par les tests de coagulation (TP, TCA, taux de fibrinogène). Elle est indiquée en cas de :

— hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée en fonction du résultat des tests de coagulation ;

— neurochirurgie : en cas de TP inférieur à 50 p. 100 lors de la surveillance d'un polytraumatisé crânien grave et de TP inférieur à 60 p. 100 lors de la pause d'un capteur de pression intracrânienne ;

— chirurgie cardiaque : en cas de saignement microvasculaire et d'un TP inférieur à 40 p. 100 ou d'un TCA supérieur 1,8 par rapport au témoin ou de facteurs de la coagulation inférieurs à 40 p. 100 ;
— CIVD obstétricale : si le traitement étiologique ne permet pas de contrôler l'hémorragie ;
— CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35 à 40 p. 100) associé à une hémorragie active ou potentielle (geste invasif) ;
— surdosage grave en vitamine K en l'absence de concentrés de complexes prothrombiques.

En cas de choc hémorragique et de situation à risque d'hémorragie massive, la transfusion de plasma doit être précoce, en association à des CGR dans un ratio PFC/CGR compris entre 1/1 et 1/2.

En cas de micro-angiopathie thrombotique (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique avec critères de gravité), le plasma thérapeutique est utilisé lors d'échanges plasmatiques quotidiens à raison de 40 à 60 ml/kg.

Chapitre 110

Prise en charge de la douleur

Pascale Vinant

Définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, la douleur est un phénomène multidimensionnel. L'expression et le vécu de la douleur diffèrent pour chaque patient. La perception que nous pouvons en avoir est également très variable. Cette omniprésence de la subjectivité rend nécessaire une approche clinique pluridisciplinaire centrée sur une démarche d'évaluation rigoureuse guidée par des outils validés.

DÉMARCHE CLINIQUE

OBJECTIFS

Différencier douleur aiguë et douleur chronique

La douleur aiguë agit comme un système d'alarme et répond à une approche médicale classique : recherche étiologique et traitement. Les douleurs provoquées, en particulier celles entraînées par les gestes à visée diagnostique (ponction lombaire, ponction sternale, etc.), doivent être identifiées et nécessitent un traitement.

La douleur chronique, définie par une durée supérieure à 3 mois, perd cette fonction d'alarme et retentit sur les capacités physiques, psychologiques et relationnelles du patient. La douleur devient une maladie à part entière, ce syndrome douloureux chronique [2] nécessite une approche thérapeutique spécifique, pluridisciplinaire et globale.

Établir les causes de la douleur

Le diagnostic étiologique de la douleur est systématique, y compris face à une douleur chronique liée à une pathologie connue où différentes causes de douleur peuvent être intriquées.

Identifier les mécanismes physiopathologiques de la douleur

Trois types de mécanismes existent :
— excès de nociception ;
— neurogène ;
— psychogène.

Ces mécanismes sont identifiés sur un faisceau d'arguments (Tableau 110-I). Le DN4 (Figure 110-1) est un questionnaire utile pour l'aide au diagnostic d'une douleur neurogène. Un mécanisme psychogène est évoqué devant l'absence de lésion retrouvée et un

Tableau 110-I **Caractéristiques des douleurs selon leur mécanisme.**

	Douleur par excès de nociception	**Douleur neurogène**
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue : brûlure, déchirure, arrachement Composante fulgurante : décharges électriques Dysesthésies : fourmillements, picotements
Territoire	Topographie en rapport avec une lésion viscérale ou somatique	Territoire neurologique systématisé
Examen neurologique	Normal	Signes d'hyposensibilité (hypo-esthésie, anesthésie) Signes d'hyperesthésie (allodynie, hyperpathie)
Réponse aux antalgiques	Sensibilité aux antalgiques classiques et AINS	Sensibilité à certains antidépresseurs et anti-épileptiques

	Oui	Non
Question 1. La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :		
1 – Brûlure	❏	❏
2 – Sensation de froid douloureux	❏	❏
3 – Décharges électriques	❏	❏
Question 2. La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants :		
4 – Fourmillements	❏	❏
5 – Picotements	❏	❏
6 – Engourdissement	❏	❏
7 – Démangeaisons	❏	❏
Question 3. La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
8 – Hypo-esthésie au tact	❏	❏
9 – Hypo-esthésie à la piqûre	❏	❏
Question 4. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
10 – Le frottement	❏	❏

Oui : 1 point ; non : 0 point.
Score sur 10 : douleur neurogène probable si DN 4 > 4/10.

Figure 110-1 **Le DN4 : un outil d'aide au diagnostic d'une douleur neurogène.**

diagnostic positif psychiatrique (dépression, anxiété, hypocondrie…). Établir la présence d'un mécanisme psychogène ne signifie pas que l'on remet en cause la réalité de la douleur vécue par le patient, ni que sa prise en charge ne relève qu'uniquement du domaine psychiatrique. La réponse au placebo ne permet pas de conclure à une cause psychogène. Lorsque le mécanisme est inconnu, le terme de douleur idiopathique est utilisé.

Évaluer la douleur [1]

L'évaluation de l'intensité de la douleur avec une échelle validée permet de :

— guider le choix du traitement antalgique ;

— juger de son efficacité ;
— mieux communiquer entre professionnels.

La douleur est un phénomène central pluridimensionnel (sensoriel, émotionnel, cognitif, comportemental). L'expérience de la douleur entraîne de nombreuses modifications dans la vie de la personne : troubles du sommeil, troubles affectifs (en général, de type anxiété dans la douleur aiguë, dépression dans la douleur chronique), réduction des activités… avec des répercussions sociales, professionnelles, familiales d'autant plus marquées que la douleur persiste dans le temps. Une évaluation qualitative de ces différentes composantes est nécessaire.

MOYENS

Entretien et examen clinique

Différentes données doivent être collectées par l'entretien :
— antécédents de douleur, personnel ou dans l'entourage ;
— histoire de la douleur ;
— mode de début ;
— description de la douleur initiale ;
— profil évolutif ;
— horaires ;
— périodicité de la douleur ;
— existence de facteurs de renforcement ou de soulagement ;
— topographie ;
— description ;
— retentissement sur les activités, le sommeil, l'humeur, la vie sociale, la vie familiale ;
— les traitements antalgiques antérieurs et actuels : observance, efficacité et effets secondaires.

L'examen clinique complet, intègre un examen neurologique qui permet de dépister un mécanisme neurogène.

Outils d'évaluation

Ils permettent une mesure objective. L'auto-évaluation de la douleur par le patient est toujours à privilégier.

Les outils d'évaluation de l'intensité de la douleur sont l'échelle visuelle analogique (Figure 110-2), l'échelle numérique (de 0 à 10) ou l'échelle verbale simple (absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense) à choisir en fonction des capacités de compréhension du patient. Les outils d'évaluation qualitative de la douleur reposent sur

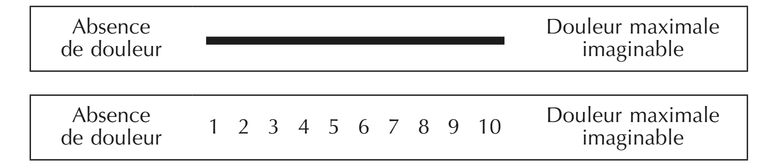


Figure 110-2 **Échelle visuelle analogique.**

Élancements	Lourdeur
Pénétrante	Épuisante
Décharges électriques	Angoissante
Coups de poignards	Obsédante
En étau	Insupportable
Tiraillement	Énervante
Brûlure	Exaspérante
Fourmillements	Déprimante

Figure 110-3 **Questionnaire douleur de l'hôpital Saint-Antoine (QDSA), forme abrégée.**

des questionnaires d'adjectifs qui aident le patient à décrire sa douleur. Ils ont une valeur d'orientation diagnostique pour le mécanisme des douleurs et aident à apprécier le retentissement affectif (Figure 110-3).

TRAITEMENTS ANTALGIQUES

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Les traitements symptomatiques sont choisis en fonction de la cause, du mécanisme, de l'intensité de la douleur, de l'efficacité et des effets secondaires des traitements antalgiques précédents. La prise en compte de contre-indications ou de terrains particuliers (fonction rénale et hépatique, âge, insuffisance respiratoire entre autres) est essentielle (Tableau 110-II).

De nombreuses approches non médicamenteuses sont actuellement validées, par exemple les thérapies comportementales et cognitives ou encore l'hypnose.

Tableau 110-II **Principes généraux de traitement d'une douleur chronique.**

- Le traitement étiologique de la douleur est toujours envisagé, mais ne retarde pas le traitement symptomatique
- L'information du patient sur la cause de sa douleur, son mécanisme et les modalités des traitements antalgiques est essentielle
- Le traitement est établi de manière régulière pour obtenir une antalgie continue :
  - adapter la prise des antalgiques en fonction de leur durée d'action
  - ne pas prescrire les antalgiques à la demande (en dehors des entre-doses dans le cas du traitement opioïde)
- La prévention des effets secondaires des traitements est systématique
- La voie orale est privilégiée en l'absence de contre-indication
- Les traitements antalgiques proposés ont des objectifs réalistes et progressifs
- Les thérapeutiques ou les techniques adjuvantes potentialisant les effets des traitements antalgiques sont toujours envisagées
- Une approche pluridisciplinaire est indispensable

TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROGÈNE

Les douleurs neurogènes représentent un groupe très diversifié de situations pathologiques (douleur post-zostérienne, neuropathies périphériques de causes multiples, plexopathies, névralgie du trijumeau, causes centrales). Ces douleurs sont plus difficiles à soulager. Les antalgiques de palier 1 et les AINS sont en général inefficaces. En première intention, si la douleur est localisée, la lidocaïne en emplâtre (Versatis®) à appliquer 12 h/24 est indiquée. Si le territoire est trop large ou la douleur permanente, un traitement par voie générale est préféré. Deux classes thérapeutiques peuvent être utilisées : les antidépresseurs et les anti-épileptiques. Le choix est guidé sur le contexte, les co-morbidités. Les règles de prescription sont une titration par paliers de plusieurs jours pour évaluer l'efficacité (souvent différée de plusieurs jours) et la tolérance. La dose minimale efficace est recherchée.

Les *antidépresseurs actifs* sur la douleur sont les tricycliques avec des contre-indications spécifiques et des effets secondaires fréquents. Les molécules souvent utilisées sont l'amitriptyline (Laroxyl®) ou la clomipramine (Anafranil®). Les doses de départ sont faibles 5 à 15 mg/j selon l'âge et réévaluées par palier de 5 mg tous les deux jours. L'antalgie est souvent obtenue à une posologie plus faible que celle nécessaire à l'effet antidépresseur. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (duloxétine,

venlafaxine) sont mieux supportés, les doses efficaces sont souvent supérieures à celles antidépressives.

Dans la classe des *anti-épileptiques*, la gabapentine et la prégabaline sont utilisées. La dose de départ est adaptée à l'âge et à la fonction rénale. Pour un adulte, elle est de 300 mg le soir pour la gabapentine et de 75 mg le soir pour la prégabaline. Les doses sont augmentées progressivement jusqu'à 3 600 mg et 600 mg respectivement avec une fonction rénale normale. La réglementation interdit la prescription du clonazépam : (Rivotril®) dans ces indications. La carbamazépine (Tégrétol®) conserve ses indications dans la névralgie du trijumeau.

En cas d'échec, un recours à une consultation spécialisée pluridisciplinaire est alors souhaitable pour envisager des thérapeutiques de recours (bithérapie, opioïdes, capsaïcine [Qutenza®]).

ANTALGIQUES DE PALIERS 1 ET 2

Les *antalgiques du palier 1* (non opioïdes) sont indiqués pour les douleurs de faible intensité. Les AINS ont un effet antalgique propre, outre leur action anti-inflammatoire. Ils sont particulièrement indiqués en rhumatologie, dans les pathologies inflammatoires, post-traumatiques, les douleurs gynécologiques, les céphalées, les douleurs osseuses métastatiques et les coliques néphrétiques. Le respect des contre-indications et des interactions médicamenteuses est formel.

Les *opioïdes faibles*, dits du palier 2 (codéine et tramadol), sont indiqués dans les douleurs d'intensité moyenne (Tableau 110-III). Ils ont les mêmes effets secondaires que les opioïdes forts. À part est le néfopam (Acupan®), antalgique non opioïde de mécanisme inconnu,

Tableau 110-III **Antalgiques de palier 2.**

DCI	Exemple de spécialités	Posologie	Spécificité
Codéine : 30 mg Paracétamol : 500 mg	Efferalgan codéiné®	1 cp toutes les 4 h 2 cp toutes les 6 à 8 h 8 cp maxi/jour	Polymorphisme génétique sur CYP 2D6
Tramadol LI : 50 mg	Topalgic®	1 à 2 cp toutes les 6 h	Abaisse le seuil épileptogène, syndrome sérotoninergique (interactions médicamenteuses)
Tramadol LP : 50, 100, 150 et 200 mg	Topalgic LP®	1 cp toutes les 12 h (400 mg/j, dose maximale)	

qui dispose d'une AMM pour la voie injectable. Il peut être utile lorsque les opioïdes sont mal tolérés ou contre-indiqués, en particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire et d'insuffisance respiratoire avec hypercapnie. Ses contre-indications sont celles des atropiniques. Il est synergique avec les AINS.

OPIOÏDES

Indications

• Douleur aiguë ne répondant pas aux autres antalgiques et prévention des douleurs iatrogènes.
• Douleur cancéreuse.
• Douleurs chroniques non cancéreuse : la prescription doit être réfléchie et respecter des recommandations, en particulier un avis psychiatrique au moindre doute.

Opioïdes disponibles et conversions

Les opioïdes disponibles et leurs conversions sont présentées dans le tableau 110-IV.

Mise en route et adaptation d'un traitement opioïde

La morphine et l'oxycodone (à privilégier en cas d'insuffisance rénale modérée) sont utilisées en première intention. On débute usuellement par une forme à libération prolongée. La posologie de départ est de 1 mg/kg/j d'équivalent morphine. Cette dose est diminuée chez le patient âgé. Cette posologie est ensuite réévaluée et augmentée de 30 à 50 p. 100 en fonction de l'efficacité obtenue et des effets secondaires. On associe des formes à libération immédiate, qui permettent au patient de compléter le soulagement en cas de recrudescence de la douleur, entre deux prises d'opioïde à LP, en particulier pendant la phase d'équilibration du traitement ou d'événements douloureux prévisibles (toilette, pansements, mobilisation…). Ces doses supplémentaires sont d'un sixième de la dose totale d'équivalent morphinique sur 24 heures par voie orale et d'un dixième par voie veineuse, autorisés toutes les 2 à 4 heures. On note que l'oxycodone est deux fois plus biodisponible que la morphine, mais avec une même puissance antalgique.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, la voie sous-cutanée (délai d'action entre 20 et 40 minutes) et la voie intraveineuse (délai d'action entre 10 et 20 minutes) sont possibles. Le caractère aigu de

Tableau 110-IV **Table de conversion des opioïdes : étalon morphine orale.**

DCI	Coefficient de conversion	Équivalence de dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Morphine sous-cutanée discontinue	2	5 mg de morphine sous-cutanée = 10 mg de morphine orale
Morphine IV	3	10 mg de morphine IV = 30 mg de morphine orale
Oxycodone per os	2	10 mg d'oxycodone = 20 mg de morphine
Oxycodone IV	3	10 mg d'oxycodone IV = 30 mg de morphine orale 10 mg de morphine IV = 10 mg d'oxycodone IV
Fentanyl trandermique	100	25 µg/h de fentanyl = 60 mg/24 h de morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg de sophidone = 30 mg de morphine

la douleur doit faire préférer la voie veineuse qui permet d'obtenir une antalgie rapide par titration. Le passage de la forme orale à la voie injectable doit respecter les règles de conversion (*voir* Tableau 110-IV).

La surveillance d'un traitement par opioïde repose sur l'évaluation de la douleur, les échelles de somnolence et la fréquence respiratoire.

Chez les patients à risque sur le plan respiratoire, par diminution de la sensibilité bulbaire au CO_2 (BPCO, insuffisance respiratoire sévère), le traitement est institué de manière très progressive avec des molécules à élimination rapide (LI) et à doses diminuées sous couvert d'une surveillance rapprochée. En cas d'insuffisance rénale sévère, tous les opioïdes et leurs métabolites s'accumulent en dehors du fentanyl qui devient alors l'opioïde de choix.

Traitement des effets secondaires des opioïdes

• *Constipation* : un traitement laxatif est systématiquement prescrit et adapté en fonction de son efficacité : laxatif osmotique type PEG

associé à un laxatif stimulant dès le troisième jour si besoin (Jamylène®, Sénokot®).

• *Nausées* et *vomissements* : fréquents en début de traitement, ils cèdent souvent au bout de 3 à 4 jours. Traitement de première intention par dompéridone (Motilium®) ou métoclopramide (Primpéran®), puis en cas d'échec, halopéridol (Haldol®) à la dose de départ de 0,5 à 1 mg 3 fois par jour.

• *Troubles cognitifs* : somnolence, hallucinations, cauchemars. Selon les cas, une rotation d'opioïde (changement d'opioïde), une diminution de dose et la prescription de neuroleptique est envisagée.

POUR EN SAVOIR PLUS

1. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Saint-Denis, HAS, 2008.
2. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Presse Méd, 1999, *28* : 1171-1177.

Chapitre 111

Soins palliatifs

Pascale Vinant

La loi du 9 juin 1999 visant à garantir le droit et l'accès aux soins palliatifs stipule que « toute personne malade dont l'état le requiert a le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement » [3]. Les données récentes [1] montrent l'insuffisance d'intégration de la démarche palliative au sein de la médecine. Comprendre le concept de soins palliatifs et savoir à quelles situations cliniques il s'applique relèvent de la responsabilité de chaque médecin.

CONCEPT DE SOINS PALLIATIFS

DÉFINITION DES SOINS PALLIATIFS

Le concept de soins palliatifs naît du constat que la médecine scientifique et technique centrée sur la prise en charge de la pathologie ne répond pas aux besoins complexes des patients atteints de maladie incurable évolutive.

La médecine palliative a pour objectif la prévention et le soulagement de la souffrance globale (physique, psychologique, sociale, spirituelle) d'une personne atteinte d'une maladie incurable évolutive. La démarche clinique se fonde sur une évaluation rigoureuse et le soulagement des douleurs, des symptômes d'inconfort et des besoins de la personne dans sa globalité. Le soutien de l'entourage est intégré au projet de soin. La pluridisciplinarité est l'outil indispensable pour répondre aux besoins de la personne. Le soutien des équipes soignantes est intégré à la démarche et participe ainsi à la prévention de l'épuisement professionnel.

La prévention de la souffrance et l'anticipation des complications et des situations de crise est au centre de l'approche clinique. En effet, dans une maladie incurable progressive, pour laquelle les ressources curatives sont de moins en moins efficaces, l'évolution va être marquée par l'aggravation des symptômes en lien avec la maladie et une altération plus ou moins progressive de l'état général avec une perte d'autonomie. À cela s'associe souvent une angoisse en lien avec le constat de la dégradation de la situation et la difficulté de trouver des réponses adaptées aux différents problèmes qui se posent. Anticiper l'aggravation de la maladie, c'est également entamer un dialogue avec le patient et son entourage pour l'informer et le faire participer au processus décisionnel. Les décisions en fin de vie sont fréquentes [5] et de nombreuses interrogations éthiques existent : la proportionnalité des soins et la notion d'obstination déraisonnable, les modalités de décision d'arrêt ou de limitation de traitement, les questions posées par les traitements symptomatiques en fin de vie (sédation, mise en jeu du double effet). La vulnérabilité des personnes et la lourdeur des décisions en jeu justifient que l'équipe médicale sache mettre en place une démarche éthique pluridisciplinaire pour élaborer le projet de soin le plus adapté à la situation réelle du patient. La loi Léonetti [4] constitue le cadre juridique de ces prises de décisions : elle interdit l'obstination déraisonnable, autorise les patients en fin de vie ou non à refuser tous les traitements, oblige les médecins à mettre en place une procédure collégiale pour toutes les questions concernant les arrêts et les limitations de traitements dès lors que le patient n'est plus en capacité d'exprimer sa volonté. Elle prône dans tous les cas de prise de décisions en fin de vie :

— le respect de la volonté du patient ;
— la concertation avec l'équipe de soin et la collégialité ;
— la traçabilité des concertations et des décisions dans le dossier médical ;
— la mise en place d'un accompagnement et de soins palliatifs qui préservent la dignité de la personne.

Accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches (Haute Autorité de santé, conférence de consensus, janvier 2004)

L'accompagnement est un processus dynamique qui engage différents partenaires dans un projet cohérent au service de la personne, soucieux de son intimité et de ses valeurs propres. Il justifie des dispositifs d'écoute, de concertation, d'analyse, de négociation, qui favorisent une évaluation constante et évolutive des options envisagées. La qualité de l'accueil, de l'information, de la communication et des relations qui s'établissent contribue à l'anticipation nécessaire des prises de décision.

QUAND COMMENCENT LES SOINS PALLIATIFS ?

Selon la Haute Autorité de santé [2] : « Les soins palliatifs peuvent être envisagés précocement dans le cours d'une maladie grave évolutive quelle que soit son issue et coexister avec des traitements spécifiques à la maladie causale. »

Les données de l'*evidence-based medecine* [6] préconisent l'intégration précoce des soins palliatifs dès l'existence d'une incurabilité dans le cancer du poumon car elle permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Les termes de « passage en soins palliatifs » ne devraient plus s'employer au profit de soins de confort exclusifs et/ou d'arrêt des thérapeutiques actives sur la maladie.

COMMENT IDENTIFIER QU'UN PATIENT RELÈVE DE SOINS PALLIATIFS ?

C'est par l'analyse de trois facteurs (la maladie, le pronostic et les besoins du patient) qu'un recours aux soins palliatifs est identifié.

QUELLES SITUATIONS CLINIQUES ?

Selon la Haute Autorité de santé [2], les soins palliatifs « s'adressent aux personnes atteintes de maladies graves évolutives ou mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée ou terminale, ainsi qu'à leur famille ou à leurs proches ». On distingue donc :

— les *maladies incurables évolutives*. Tout patient atteint d'une maladie incurable évolutive relève potentiellement du champ des soins palliatifs. Les pathologies les plus concernées sont les cancers et hémopathies en situation d'incurabilité, les maladies neurologiques ou musculaires dégénératives, les défaillances d'organe en phase avancée (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, etc.) et les polypathologies évolutives chez la personne âgée ;

— les *pathologies aiguës entraînant rapidement le décès*. La survenue d'une pathologie aiguë avec critère pronostique de gravité et décision de non-réanimation ou de non-traitement (par exemple, accident vasculaire cérébral massif) chez un patient avec ou sans maladie chronique connue préexistante nécessitent la mise en place de soins de confort et d'un accompagnement ;

— le *refus de traitement par le patient*. En accord avec la législation actuelle [4], lorsqu'un patient refuse le traitement d'une mala-

die dont l'évolution peut entraîner le décès, le médecin doit mettre en place une démarche palliative.

IDENTIFIER LES BESOINS DE LA PERSONNE MALADE ET DE SON ENTOURAGE

Les besoins de la personne atteinte de maladie incurable évolutive sont multiples et évolutifs. Dans la sphère physique, ils concernent le soulagement de la douleur, des symptômes d'inconfort, l'aide à la perte d'autonomie, la réponse aux différents problèmes cliniques qui se posent. Sur le plan psychologique et émotionnel, il s'agit de soulager l'anxiété et la dépression, d'informer de manière adaptée le patient de l'aggravation, de l'accompagner dans les différentes pertes induites par la maladie, de mobiliser les ressources de la personne pour qu'elle puisse s'adapter. Le patient et son entourage ont également besoin de se sentir en sécurité : réévaluation programmée, anticipation des complications, organisation des recours « en cas de problème » et lieu de fin de vie adapté.

REPÉRER LES ÉLÉMENTS OBJECTIFS RELATIFS AU PRONOSTIC

Pour de nombreuses pathologies, le pronostic de survie est connu de manière statistique sous la forme de médiane de survie. Le stade évolutif de la maladie et la réponse aux précédents traitements sont à prendre en compte. À côté de ces éléments pronostiques statistiques liés à la pathologie, il est important de connaître, selon les pathologies, les critères pronostiques liés à la personne : âge, co-morbidités, performance statut, dénutrition. En cancérologie, les paramètres pronostiques de fin de vie validés sont le *performance status* supérieur ou égal à 3, la présence d'une dénutrition (perte de plus de 10 p. 100 du poids, diminution de l'albumine et de la pré-albumine), un état inflammatoire sans contexte infectieux, une lymphopénie et une élévation des LDH.

Indice OMS de *performance status*

0 : non symptomatique, activité normale
1 : symptomatique mais activité normale
2 : activité professionnelle impossible, alité moins de la moitié de la journée
3 : alité plus de la moitié de la journée
4 : incapable de se lever

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Ferrand E, Jabre P, Vincent-Genod C et al. Circumstances of death in hospitalized patients and nurses' perceptions : French multicenter Mort-à-l'Hôpital survey. Arch Intern Med, 2008 : *168* : 867-875.
2. Haute Autorité de santé. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Saint-Denis, HAS, décembre 2002.
3. Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs.
4. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
5. Pennec S, Monnier A, Pontone S, Aubry R. End-of-life medical decisions in France : a death certificate follow-up survey 5 years after the 2005 Act of Parliament on patients' rights and end of life. BMC Palliative Care, 2012, *11* : 25.
6. Temel JS, Greer E, Gallagher S et al. Early palliative care for patients with metastatic Non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2010, *363* : 733-741.

SCORES, PARAMÈTRES, CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET DE CLASSIFICATION

Chapitre 112

Paramètres métaboliques utiles

Fabrice Daviaud et Alain Cariou

Tableau 112-I **Sérum sanguin chez l'adulte.**

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
Acide lactique	0,5 à 2,0 mmol/l	45 à 180 mg/l
Acide urique	H : 180 à 420 mmol/l F : 150 à 360 mmol/l	30 à 71 mg/l 25 à 60 mg/l
Acides aminés totaux	–	0,35 g/l
Albumine	540 à 650 µmol/l	37 à 45 g/l
Aldostérone	280 à 560 pmol/l	0,1 à 0,2 µg/l
Ammoniémie	20 à 60 µmol/l	0,3 à 1,0 mg/l
AMP cyclique	3 à 8 µmol/l	1,0 à 2,6 mg/l
Antithrombine III	> 80 p. 100	
α_1-Antitrypsine	40 à 80 mmol/l	2 à 4 g/l
Bicarbonates standard	22 à 29 mmol/l	–
Bilirubine totale	3 à 12 µmol/l	2 à 7 mg/l
Bilirubine conjuguée	< 1 µmol/l	< 0,5 mg/l
Bilirubine non conjuguée	3 à 12 µmol/l	2 à 7 mg/l

(*suite*)

Tableau 112-I **Sérum sanguin chez l'adulte** (*suite*).

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
BNP	–	< 100 pg/ml
Calcitonine	–	0,1 µg/l
Calcium total	2,2 à 2,6 mmol/l	88 à 104 mg/l
Calcium ionisé	1,06 à 1,31 mmol/l	42,5 à 52,5 mg/l
Calcium ultrafiltrable non ionisé	0,12 mmol/l	4,8 mg/l
Chlorures	104 ± 2 mmol/l	3,69 ± 0,07 g/l
Cholestérol	< 6 mmol/l	< 2,3 g/l
Céruléoplasmine	2 à 4 µmol/l	270 à 500 mg/l
Cortisol (variations nycthémérales)		
– 8 h	414 à 550 nmol/l	150 à 200 µg/l
– 12 h	330 à 414 nmol/l	120 à 150 µg/l
– 16 h	220 à 280 nmol/l	80 à 100 µg/l
– 20 h	140 à 220 nmol/l	50 à 80 µg/l
CO_2 total artériel	22 à 29 mmol/l	–
CO_2 total veineux	24 à 34 mmol/l	–
Créatine	H : 10 à 40 µmol/l F : 20 à 160 µmol/l	1,3 à 5,2 mg/l 2,6 à 21 mg/l
Créatinine	H : 62 à 106 µmol/l F : 44 à 88 µmol/l	7,0 à 12 mg/l 5,0 à 10 mg/l
Cuivre	13 à 21 mmol/l	825 à 335 mg/l
Fer sérique	H : 16 à 28 µmol/l F : 13 à 25 µmol/l	0,90 à 1,55 mg/l 0,75 à 1,40 mg/l
Fer (capacité total de fixation)	54 à 62 µmol/l	3,1 à 3,5 mg/l
Fer (capacité latente)	35,0 à 46,5 µmol/l	2,0 à 2,6 mg/l
Ferritine	–	12 à 250 µg/l

(*suite*)

Tableau 112-I (*suite*).

Molécule	Concentration en unités SI	Concentration en système de masse
Fibrinogène	7 à 10 µmol/l	2,5 à 3,5 g/l
α-Fœtoprotéine	70 ± 40 pmol/l	4,5 ± 2,6 µg/l
Glucose	3,3 à 5,0 mmol/l	0,6 à 0,9 g/l
Haptoglobine	11 à 16 µmol/l	1,0 à 1,5 g/l
Hémoglobine libre	10 à 40 nmol/l	0,20 à 0,60 mg/l
INR	0,8 à 1,2	
Magnésium	0,7 à 1,0 mmol/l	16 à 23 mg/l
Magnésium intra-érythocytaire	2,6 à 3,0 mmol/l	62 à 70 mg/l
NT-proBNP	–	< 300 pg/ml
Orosomucoïde	15 à 30 µmol/l	0,6 à 1,2 g/l
Phosphatases	1,14 ± 0,16 mmol/l	35 ± 5 mg/l exprimé en phosphore
Phospholipides	2,08 à 3,22 mmol/l	1,6 à 2,5 g/l
Plasminogène	–	100 à 150 mg/l
Potassium	4,4 ± 0,3 mmol/l	172 ± 12 mg/l
Préalbumine	2 à 8 µmol/l	0,10 à 0,40 g/l
Protéine C activée	–	5 à 12 mg/l
Procalcitonine (PCT)		< 0,1
Protéines totales	–	72 ± 3 g/l
Rénine	–	2,28 ± 16 ng/l
Sodium	142 ± 3,5 mmol/l	3,27 ± 0,08 g/l
Thyroxine (T_4)	65 à 180 nmol/l	50 à 140 mg/l
Thyroglobuline	–	< 6 mg/l
Troponine ultrasensible	–	< 30 pg/l

(*suite*)

Tableau 112-I **Sérum sanguin chez l'adulte** (*suite*).

Molécule	**Concentration en unités SI**	**Concentration en système de masse**
Triglycérides	H : 0,3 à 1,6 mmol/l F : 0,3 à 1,2 mmol/l	0,3 à 1,4 g/l 0,3 à 1 g/l
TSH	–	< 3 µg/l
Tyrosine	55 à 165 µmol/l	10 à 30 mg/l
Urée	2,5 à 7,5 mmol/l	0,15 à 0,45 g/l

Tableau 112-II **Concentration urinaire des principales molécules chez l'adulte.**

Molécule	**en mol/24 h**	**en g/24 h**
AMP cyclique	2 à 8 µmol/l	0,7 à 2,6 mg
Calciurie	H : < 8 mmol F : < 6 mmol	< 320 mg < 240 mg
Cortisol libre	0,06 à 0,22 µmol	20 à 80 µg
Créatinine	H : 177 à 230 µmol/kg/24 h F : 124 à 185 µmol/kg/24 h	20 à 26 mg/kg/24 h 14 à 21 mg/kg/24 h
Glucose	0	0
Magnésium	1 à 1,5 mmol	24 à 36 mg
Phosphatases	15 à 33 mmol	0,45 à 1,0 g
Potassium	20 à 120 mmol	0,78 à 4,7 g
Protéines plasmatiques	–	< 100 mg
Sodium	30 à 300 mmol	0,7 à 7 g
Urée	200 à 500 mmol	12 à 30 g

Tableau 112-III **Principais facteurs de conversion.**

	Constante de conversion Gramme → mole	**Constante de conversion Mole → gramme**
Bilirubine	1,71 (mg/l → µmol/l)	0,585 (µmol/l → mg/l)
Calcium	0,025 (mg/l → mmol/l)	40 (mmol/l → mg/l)
Créatinine	8,85 (mg → µmol)	0,113 (µmol → mg)
Glucose	5,56 (g/l → mmol/l)	0,180 (mmol/l → g/l)
Haptoglobine	11,1 (g/l → µmol/l)	0,09 (µmol/l → g/l)
Lactates	0,011 (mg → mmol)	90,1 (mmol → mg)
Phosphatémie	0,0323 (mg/l → mmol/l)	31 (mmol/l → mg/l)
Potassium	25,6 (g/l → mmol/l)	0,039 (mmol/l → g/l)
Sodium	43,5 (g/l → mmol/l)	0,023 (mmol/l → g/l)
Hémoglobine	0,621 (g/100 ml → mmol/l)	1,611 (mmol/l → g/100 ml)
TCMH	0,0621 (pg → fmol)	16,11 (fmol → pg)
CCMH	0,621 (g/100 ml → mmol/l)	1,611 (mmol/l → g/100 ml)

POUR EN SAVOIR PLUS

1. Cohen Y, Fosse JP, Hoang P. Paramètres biologiques. Valeurs normales et unités de mesure. *In* : collège National des enseignants de réanimation médicale. Réanimation médicale. Paris, Masson, 2001 : 219-222.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 2012, *33* : 1787-1847.

Chapitre 113

Critères diagnostiques et de classification

Marie-Anne Bouldouyre

Les tableaux reprenant les critères de classification et de diagnostic d'un certain nombre de maladies sont repris dans ce chapitre. D'autres sont intégrés aux chapitres correspondants (notamment pour les vascularites).

SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

• *Critères de classification, dits « Critères de Sapporo » proposés par Wilson et al. (1999).*

Nombre de critères nécessaires : 1 critère clinique + 1 critère biologique. Critères non validés.

Critères cliniques
1. Thrombose vasculaire
Un ou plusieurs épisodes de thrombose artérielle, veineuse ou des petits vaisseaux, quel que soit le tissu ou l'organe. La thrombose doit être confirmée par un examen d'imagerie (échographie-Doppler par exemple) ou par histologie, à l'exception des thromboses veineuses superficielles. En histologie, la thrombose doit être présente sans signe d'inflammation de la paroi vasculaire
2. Pathologie obstétricale
– une ou plusieurs morts inexpliquées d'un fœtus morphologiquement normal, à ou après la 10e semaine de gestation (la normalité morphologique doit être documentée par échographie ou par examen macroscopique du fœtus)

(suite)

Critères cliniques (*suite*)
ou – une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal, à ou après la 34e semaine de gestation, en rapport avec une pré-éclampsie, une éclampsie ou une insuffisance placentaire *ou* – 3 (ou plus) fausses couches consécutives inexpliquées, avant la 10e semaine de gestation, sans anomalies maternelles anatomiques ou hormonales, sans origine chromosomique paternelle ou maternelle
Critères biologiques
1. Anticorps anticardiolipine d'isotype IgG et/ou IgM présents à titre modéré ou élevé dans le sang, à deux reprises ou plus, à au moins 6 semaines d'intervalle, mesurés par une technique standard ELISA pour les anticorps anti-β_2-glycoprotéine I 2. Anticoagulant lupique sérique présent dans le plasma à deux reprises ou plus, à au moins 6 semaines d'intervalle, détectés selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-dependant antibodies), selon les étapes suivantes : • Allongement du temps de coagulation dépendant des phospholipides — sur un test de dépistage, par exemple temps de thromboplastine partiel activé — temps de céphaline-kaolin, temps de venin de vipère dilué de Russell — temps de prothrombine diluée, temps de textarine • Absence de correction de l'allongement du temps de coagulation sur le test de dépistage par l'adjonction de plasma témoin appauvri en plaquettes • Raccourcissement ou correction de l'allongement du temps de coagulation sur le test de dépistage par addition de phospholipides en excès • Élimination d'autres anomalies de la coagulation, par exemple un inhibiteur du facteur VIII ou héparine

CONNECTIVITE MIXTE (SYNDROME DE SHARP)

• *Critères de classification proposés par Alarcon-Segovia et al. (1987), validés par Amigues et al. (1996).*

Nombre de critères nécessaires : critère sérologique + au moins 3 des 5 critères cliniques.

Sensibilité : 62,5 p. 100, spécificité : 86,2 p. 100.

Critère sérologique
Titre élevé d'anticorps anti-RNP Titre par hémagglutination ≥ 1/1 600
Critères cliniques
Mains boudinées Synovite Myosite biologique ou histologique Phénomène de Raynaud Acrosclérose avec ou sans sclérodermie proximale

• *Critères de classification proposés par Kahn et al. (1991), validés par Amigues et al. (1996).*

Nombre de critères nécessaires : 2 critères majeurs + 2 critères mineurs.

Sensibilité : 62,5 p. 100, spécificité : 86,2 p. 100.

Critères majeurs
Titre élevé d'anticorps anti-RNP correspondant à une fluorescence mouchetée, titre ≥ 1/2 000 Phénomène de Raynaud
Critères mineurs
Synovite Myosite Doigts boudinés

DERMATOPOLYMYOSITE

• *Critères de classification proposés par Tanimoto et al. (1995).*

Nombre de critères nécessaires : au moins 1 des 3 critères cutanés + au moins 4 des critères de polymyosite.

Sensibilité : 94,1 p. 100, spécificité : 90,3 p. 100.

Critères cutanés
1. Éruption héliotrope : érythème œdémateux violacé (lilas) des paupières supérieures 2. Signe de Gottron : érythème atrophique violacé et kératosique ou macules sur les faces d'extension des articulations des doigts

(suite)

Critères cutanés (*suite*)
3. Érythème des faces d'extension des articulations : érythème violacé légèrement surélevé des coudes et des genoux
Critères de polymyosite
1. Faiblesse musculaire proximale : membres inférieurs et supérieurs, tronc 2. Élévation des CPK ou des aldolases 3. Douleur musculaire spontanée ou à la pression 4. Syndrome myogène sur l'EMG Potentiels polyphasiques, de courte durée avec potentiels de fibrillation spontanés 5. Anticorps anti-Jo1 (histadyl ARNt synthétase) positifs 6. Arthrites non destructrices ou arthralgies 7. Signes inflammatoires systémiques Fièvre supérieure à 37 °C au creux axillaire Augmentation de la CRP ou VS > 20 mm/1 h (Westergren) 8. Signes histologiques de myosite inflammatoire Infiltrat inflammatoire des muscles squelettiques, avec dégénérescence et nécrose des fibres musculaires (phagocytose active, noyaux centraux, ou signes de régénération active)

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

• *Critères de classification proposés par le groupe de consensus américano-européen (2002).*

1. Symptômes oculaires : au moins 1 réponse positive • Avez-vous eu, de façon quotidienne, continue et gênante, les yeux secs pendant plus de 3 mois ? • Avez-vous la sensation de sable ou de grains dans les yeux de façon récidivante ? • Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
2. Symptômes buccaux : au moins 1 réponse positive • Avez-vous eu la sensation de bouche sèche de façon quotidienne pendant plus de 3 mois ? • Avez-vous eu, à l'âge adulte, un gonflement des glandes salivaires de façon persistante ou récurrente ? • Buvez-vous souvent des liquides pour aider le passage des aliments solides ?

(suite)

3. Signes oculaires. Signes objectifs d'atteinte oculaire, définie comme l'un des deux tests suivants positif : • Test de Schirmer sans anesthésie (≤ 5 mm en 5 minutes) • Score au rose Bengale (≥ 4, selon van Bijsterveld)
4. Caractéristiques histologiques • Siadadénite lymphocytaire focale, avec *focus score* ≥ 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (histologiste confirmé) : présence d'au moins un foyer de plus de 50 cellules mononucléées sur 4 mm^2 de tissu glandulaire
5. Atteinte des glandes salivaires. Signe objectif d'atteinte des glandes salivaires, sur au moins un des tests suivants : • Flux salivaire de repos (≤ 1,5 ml en 15 minutes) • Sialographie parotidienne (sialectasies sans obstruction des canaux salivaires) • Scintigraphie salivaire anormale
6. Auto-anticorps : au moins un des tests suivants • Anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La) ou les deux

Critères de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif
Patients sans maladie associée avec : 1. 4 des 6 critères présents, dont obligatoirement la présence – soit du critère histologique (n° 4) – soit du critère sérologique *ou* 2. Présence de 3 des 4 critères objectifs (n° 3, 4, 5 et 6) (l'arbre de classification est une méthode validée utilisable, mais qui semble plus appropriée dans les enquêtes cliniques ou épidémiologiques)
Critères de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire
Patients avec une maladie associée (par exemple une autre connectivite définie) avec la présence de 1 des 2 critères subjectifs (n° 1 ou 2) et de 2 des critères 3, 4 ou 5
Critères d'exclusion
– Antécédent de radiothérapie de la tête ou du cou – Infection par le virus de l'hépatite C – Syndrome d'immunodépression acquise (SIDA) – Lymphome préexistant – Sarcoïdose – Réaction du greffon contre l'hôte

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1982), mis à jour en 1997.*

Nombre de critères nécessaires : 4 critères simultanés ou successifs.

Sensibilité : 96 p. 100, spécificité : 96 p. 100.

1. *Rash malaire* : érythème malaire fixe, plan on surélevé, tendant à épargner le sillon nasogénien
2. *Rash discoïde* : placards érythémateux en relief, avec squames kératosiques adhérentes, bouchons cornés folliculaires et cicatrices atrophiques sur les lésions les plus anciennes
3. *Photosensibilité* : éruption cutanée, résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, retrouvée à 1'interrogatoire ou observée par un médecin
4. *Ulcérations buccales* : ulcérations buccales ou nasopharyngées, souvent douloureuses, constatées par un médecin
5. *Arthrites non érosives* : arthrites non érosives, de plus de deux articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6. *Sérite* :
   - pleurésie : antécédent net de douleur pleurale, ou frottement pleural entendu par un médecin, ou épanchement pleural prouvé *ou*
   - péricardite : documentée par un ECG ou frottement péricardique ou épanchement péricardique prouvé
7. *Atteinte rénale* :
   - protéinurie persistante : supérieure a 0,5 g/24 h ou supérieure à +++ en 1'absence de quantification *ou*
   - cylindres urinaires : globules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou d'origine mixte
8. *Atteinte neurologique* : convulsions ou psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique (insuffisance rénale, acidocétose ou désordres électrolytiques)
9. *Atteinte hématologique* :
   - anémie hémolytique, avec hyperréticulocytose *ou*
   - leucopénie, inférieure à 4 000/mm^3, à 2 reprises au moins *ou*
   - lymphopénie, inférieure à 1 500/mm^3, à 2 reprises au moins *ou*
   - thrombocytopénie, inférieure à 100 000/mm^3 en l'absence de cause médicamenteuse
10. *Anticorps antinucléaires* : titre anormal d'anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence ou technique équivalente, à n'importe quel moment de 1'évolution et en 1'absence de médicament inducteur de lupus
11. *Perturbations immunologiques* :

– anticorps anti-ADN natif : titre anormal d'anticorps anti-ADN natif *ou*

(suite)

- anticorps anti-Sm : anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire Sm *ou*
- présence d'anticorps antiphospholipides, fondée sur un taux sérique anormal d'IgG ou d'IgM anticardiolipine ou sur la présence d'un anticoagulant lupique, par méthode classique ou sur une fausse réaction syphilitique positive depuis au moins 6 mois confirmée par une négativité du test de Nelson ou du FTA

POLYMYOSITE

• *Critères de classification proposés par Tanimoto et al. (1995).*
Nombre de critères nécessaires : au moins 4 critères.
Sensibilité : 98,9 p. 100, spécificité : 95,2 p. 100.

1. *Faiblesse musculaire proximale* des membres inférieurs et supérieurs et du tronc
2. *Élévation des CPK ou des aldolases*
3. *Douleurs musculaires spontanées ou à la pression*
4. *Syndrome myogène sur l'EMG*. Potentiels polyphasiques, de courte durée avec potentiels de fibrillation spontanés
5. *Anticorps anti-Jo1 (histadyl ARNt synthétase) positifs*
6. *Arthrites non destructrices ou arthralgies*
7. *Signes inflammatoires systémiques* : fièvre supérieure à 37 °C au creux axillaire, augmentation de la CRP ou VS > 20 mm/l/h (Westergren)
8. *Signes histologiques de myosite inflammatoire* : infiltrat inflammatoire des muscles squelettiques, avec dégénérescence et nécrose des fibres musculaires (phagocytose active, noyaux centraux ou signes de régénération active)

SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE (ScS)

• *Critères de classification proposés par l'ACR(1980).*
Nombre de critères nécessaires : 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.
Sensibilité : 97 p. 100, spécificité : 98 p. 100.

Critère majeur
Sclérodermie proximale Modification sclérodermique typique de la peau (tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet), touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs

(suite)

Critères mineurs
Sclérodactylie
Cicatrices déprimées ou ulcérations digitales
Fibrose pulmonaire des deux bases

• *Classification par sous-groupes de sclérodermie systémique proposée par Leroy et al. (1988).*

Critères non validés.

Sclérodermie cutanée diffuse
• Début du phénomène de Raynaud dans la même année que les modifications cutanées •Atteinte cutanée du tronc et des extrémités • Présence de crépitations des tendons • Incidence élevée et précoce d'atteinte pulmonaire interstitielle, d'insuffisance rénale oligurique, d'atteinte gastro-intestinale diffuse et d'atteinte myocardique • Absence d'anticorps anticentromères • Dilatations et destructions capillaires sur la capillaroscopie • Anticorps antitopoisomérase (Scl70) (30 p. 100 des patients)
Sclérodermie limitée
• Phénomène de Raynaud objectivé par : – l'observation directe de 2 des 3 signes suivants : a) phase syncopale (blanchiment bien limité de la peau distale) b) cyanose (aspect bleuté disparaissant au réchauffement) c) suffusion (rougeur bien limitée) *ou* – mesure directe de la réponse au froid : a) objectivation de la récupération retardée après test au froid b) objectivation du vasospasme par test de Nielsen ou équivalent (échographie-Doppler, thermographie…) *et* • Anomalie capillaroscopique (dilatation ou désertification capillaire) *ou* • Présence d'anticorps spécifiques de ScS (anticorps anticentromère, antitopoisomérase 1, antifribillarine, anti-PM-Scl, antifibrilline) ou d'anti-ARN polymérase I ou III à un titre supérieur ou égal à 1/100 *N.B.* : s'il n'existe pas de signes objectifs de syndrome de Raynaud, les anomalies vasculaires en capillaroscopie et les auto-anticorps spécifiques de ScS sont requis

(suite)

Sclérodermie cutanée limitée (ancien syndrome CREST)
• Signes de sclérodermie localisée *et* • Atteinte cutanée limitée aux régions distales (face, mains, avant-bras, jambe, pieds, excluant bras tronc et cuisses)

MALADIE PÉRIODIQUE OU FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (FMF)

• *Critères de classification proposés par Livneh et al. (1997).*

Nombre de critères nécessaires :

— au moins 1 des 4 critères majeurs *ou*

— au moins 2 des 5 critères mineurs *ou*

— au moins 1 des 5 critères mineurs + au moins 4 des critères auxiliaires 1 à 5 *ou*

— au moins 1 des 5 critères mineurs + au moins 5 des critères auxiliaires 1 à 10.

Sensibilité supérieure à 95 p. 100, spécificité supérieure à 97 p. 100.

Critères majeurs
• Accès typiques : douleur, fièvre ≥ 38 °C, durée brève (12-72 heures), 3 épisodes ou plus • Et au moins l'un des signes suivants : – péritonite (généralisée) – pleurésie (unilatérale) ou péricardite – mono-arthrite (hanche, genou, cheville) – fièvre isolée
Critères mineurs
• Accès incomplets : fièvre < 38 °C, durée atypique (6-12 heures, 3 à 7 jours) • Et au moins l'une des atteintes suivantes : – abdominale – thoracique – articulaire – douleur des membres inférieurs à l'effort – réponse favorable sous colchicine

(suite)

Critères auxiliaires
1. Antécédent familial de maladie périodique
2. Origine ethnique à risque
3. Âge < 20 ans au début de la maladie
4-7. Caractéristiques des attaques :
4. Sévère, nécessitant le repos au lit
5. Rémission spontanée
6. Intervalles libres
7. Syndrome inflammatoire transitoire, avec au moins une anomalie des leucocytes, de la VS, de la protéine amyloïde A sérique (SAA) et/ou du fibrinogène
8. Protéinurie et/ou hématurie intermittente
9. Laparotomie blanche ou exérèse d'un appendice normal
10. Consanguinité des parents

SPONDYLARTHROPATHIE

• *Critères de classification proposés par l'European Spondylarthropathy Study Group (1991).*

Nombre de critères nécessaires : 1 critère majeur + 1 critère mineur.
Sensibilité : 87 p. 100, spécificité : 87 p. 100.

Critères majeurs
1. Douleurs rachidiennes inflammatoires passées ou présentes, avec 4 des 5 caractéristiques suivantes : — début avant 45 ans — début insidieux — amélioration par l'exercice — raideur matinale — durée > 3 mois.
2. Synovite : arthrites, présentes ou passées, asymétriques, prédominant aux membres inférieurs
Critères mineurs
1. Antécédents familiaux, présence chez les parents du 1er ou 2e degré de l'une des manifestations suivantes : — spondylarthrite ankylosante — psoriasis — arthrite réactionnelle — uvéite aiguë — entérocolopathie inflammatoire

(suite)

Critères mineurs (*suite*)
2. Psoriasis passé ou présent, diagnostiqué par un médecin
3. Entérocolopathie inflammatoire : maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, diagnostiquée par un médecin, confirmée par radiographie ou endoscopie digestive
4. Pigalgies à bascule : douleurs fessières, alternativement droite et gauche
5. Entésopathie : douleur spontanée ou sensibilité à la pression de l'insertion des tendons d'Achille ou de l'aponévrose plantaire
6. Diarrhée aiguë : épisode de diarrhée, dans le mois ayant précédé les arthrites
7. Urétrite : urétrite non gonococcique ou cervicite, dans le mois ayant précédé les arthrites
8. Sacro-iliite : bilatérale de grade > 2 ou unilatérale de grade > 3 (score radiologique : 0 = normal ; 1 = possible ; 2 = minime ; 3 = modéré ; 4 = ankylose)

• *Critères de classification proposés par Amor et al. (1991).*
Nombre de points nécessaires : 6 points.
Sensibilité : 90 p. 100, spécificité : 86,6 p. 100.

Critères cliniques	**Valeur du critère**
1. Douleur nocturne et/ou raideur matinale du rachis dorso-lombaire	1
2. Oligo-arthrite asymétrique	2
3. Douleur fessière uni- ou bilatérale, ou à bascule	1
4. Doigt ou orteil en saucisse	2
5. Talalgie ou autre entésopathie	2
6. Iritis	2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite dans le mois ayant précédé les arthrites	1
8. Diarrhée aiguë dans le mois ayant précédé les arthrites	1
9. Psoriasis ou balanite ou entérocolopathie inflammatoire	2
Critères radiologiques	
10. Sacro-iliite bilatérale grade ≥ 2, unilatérale grade ≥ 3	3

(suite)

Critères génétiques	**Valeur du critère**
11. Présence de HLA-B27 ou antécédent familial de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite réactionnelle, d'uvéite antérieure, de psoriasis ou d'entérocolopathie inflammatoire	2
Critère thérapeutique	
12. Amélioration nette des douleurs en 48 heures sous AINS ou rechute rapide en 48 heures à leur arrêt	2

Ces critères sont différents des critères européens ; ils sont fondés sur 12 variables. L'absence de critères hiérarchiques permet d'évoquer le diagnostic de spondylarthropathie devant un patient se présentant avec une uvéite par exemple.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR)

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1987).*
Nombre de critères nécessaires : 4 critères.
Sensibilité : 91,2 p. 100, spécificité : 89,3 p. 100.

1. *Raideur matinale*(1) : raideur matinale articulaire ou péri-articulaire, d'au moins 1 heure
2. *Arthrites d'au moins 3 articulations*(1) : gonflement simultané d'au moins 3 articulations, observé par un médecin, par hypertrophie des tissus mous ou par épanchement (et non par hypertrophie osseuse). Les 14 sites articulaires possibles sont IPP, MCP, poignets, coudes, genoux, chevilles et MTP
3. *Arthrites touchant la main*(1) : gonflement (selon la définition ci-dessus) d'au moins une articulation parmi les poignets, les MCP et les IPP
4. *Arthrites symétriques*(1) : atteinte bilatérale simultanée des articulations L'atteinte bilatérale des IPP, MCP et MTP est acceptable, même en l'absence de symétrie parfaite
5. *Nodules rhumatoïdes* : nodules sous-cutanés constatés par un médecin, sur les crêtes osseuses, les faces d'extension ou péri-articulaires
6. *Facteur rhumatoïde dans le sérum* : présence d'un facteur rhumatoïde à titre élevé, par toute technique donnant un résultat positif chez moins de 5 p. 100 de la population normale
7. *Lésions radiologiques* : lésions typiques de la PR sur des radiographies des mains et des poignets, paume contre plaque : érosions osseuses, déminéralisation en bande indiscutable

(1) Ces critères doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

MALADIE DE STILL DE L'ADULTE

• *Critères de classification proposés par Yamaguchi et al. (1992).*
5 critères incluant au moins 2 critères majeurs, aucun des critères d'exclusion.
Sensibilité : 96,2 p. 100, spécificité : 92,1 p. 100.

Critères majeurs
1. Fièvre supérieure ou égale à 39 °C durant depuis une semaine au moins
2. Arthralgies durant depuis 2 semaines au moins
3. Rash maculaire typique maculeux ou maculopapuleux, rose saumon, non prurigineux, apparaissant habituellement avec la fièvre
4. Hyperleucocytose supérieure ou égale à 10 000/mm^3, avec au moins 80 p. 100 de polynucléaires neutrophiles
Critères mineurs
1. Pharyngite
2. Adénopathies et/ou splénomégalie découverte de façon récente, cliniquement ou par échographie
3. Hépatite biologique, élévation des transaminases ou des LDH, non attribuable à une réaction médicamenteuse ou une allergie
4. Facteur rhumatoïde et anticorps antinucléaires négatifs
Critères d'exclusion
1. Infections, notamment septicémie et mononucléose infectieuse
2. Néoplasies, notamment lymphomes
3. Rhumatismes inflammatoires, notamment périartérite noueuse et vascularite rhumatoïde

• *Critères de classification, proposés par Fautrel et al. (2002).*
4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs.
Sensibilité : 80,6 p. 100, spécificité : 98,5 p. 100.

Critères majeurs
1. Fièvre hectique supérieure ou égale à 39 °C
2. Arthralgies
3. Érythème fugace
4. Pharyngite
5. Polynucléaires neutrophiles supérieurs ou égaux à 80 p. 100
6. Ferritine glycosylée inférieure ou égale à 20 p. 100

(suite)

Critères mineurs
1. Rash maculopapuleux
2. Leucocytes à 10 000/mm^3

POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

• *Critères de classification proposés par Michet et al. (1986).*
Nombre de critères nécessaires : 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs.
Critères non validés.

Critères majeurs
1. Chondrite auriculaire
2. Chondrite nasale
3. Chondrite laryngotrachéale
Critères mineurs
1. Symptômes oculaires : conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite
2. Baisse de l'audition
3. Vertige, syndrome vestibulaire
4. Polyarthrite séronégative

MALADIE DE BEHÇET

• *Critères de classification proposés par l'International Study Group for Behçet's Disease (1989).*
Sensibilité : 91 p. 100, spécificité 96 p. 100.

Ulcérations buccales récidivantes
• Aphtose mineure ou majeure, ou ulcération herpétiforme, observée par un médecin ou le patient, ayant récidivée au moins 3 fois dans une période de 12 mois
Et au moins 2 des critères suivants
• Ulcérations génitales récidivantes : ulcérations aphteuses ou cicatrices observées par un médecin ou le patient

(suite)

Et au moins 2 des critères suivants (*suite*)
• Lésions oculaires : uvéite, antérieure ou postérieure, ou hyalite à la lampe à fente ou vascularite rétinienne observée par un ophtalmologiste • Lésions cutanées : érythème noueux observé par un médecin ou le patient, pseudo-folliculite ou lésions papulopustuleuses ou nodules acnéiformes observés par un médecin en dehors de l'adolescence ou d'un traitement corticoïde • Test pathergique cutané positif : lu par un médecin après 24-48 heures. Développement d'une pustule stérile au point de piqûre
Autres critères mineurs, non retenus comme critères de classification, mais évocateurs dans le contexte
• Phlébites superficielles, thromboses veineuses profondes • Épididymite • Occlusion artérielle ou anévrysme artériel • Atteinte du système nerveux central • Arthralgies, arthrites • Antécédent familial de maladie de Behçet • Atteinte gastro-intestinale

MALADIE DE KAWASAKI (SYNDROME ADÉNO-CUTANÉO-MUQUEUX)

• *Critères de classification proposés par Kawasaki et al. (1976).*

Nombre de critères nécessaires : critère 1 + au moins 4 des critères 2 à 6.

Critères non validés.

1. *Fièvre* durant depuis 1 à 2 semaines, résistante aux antibiotiques
2. *Conjonctivite bilatérale*
3. *Atteinte des lèvres et de la cavité buccale* : érythème ou fissuration des lèvres, langue rouge framboisée, énanthème buccal diffus, pharyngite
4. *Atteinte des extrémités* : érythème des paumes et des plantes (stade initial), œdème induré des mains et/ou des pieds (3e-5e jours), desquamation des doigts (2e-3e semaines)
5. *Érythème polymorphe du tronc*, sans croûtes ou vésicules
6. *Adénopathies cervicales* : adénopathies cervicales aiguës, non purulentes (l'un au moins des ganglions doit être > 1,5 cm)

(suite)

Autres critères, n'entrant pas dans les critères de classification, mais évocateurs de maladie de Kawasaki :
• Cardite, notamment myocardite et péricardite
• Diarrhée
• Arthralgies on arthrites
• Méningite aseptique
• Ictère modéré
• Anomalies biologiques :
– hyperleucocytose
– anémie
– élévation de la VS
– élévation de la CRP
– élévation des α_2-globulines
– ASLO négatifs
– légère augmentation des transaminases
• Protéinurie et leucocyturie aseptique clans le sédiment urinaire

PURPURA RHUMATOÏDE

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1990).*
Nombre de critères nécessaires : 2 critères.
Sensibilité : 87,1 p. 100, spécificité : 87,7 p. 100.

1. *Purpura infiltré* : lésions cutanées hémorragiques, légèrement surélevées, infiltrées, non liées à une thrombopénie
2. *Âge de début inférieur à 20 ans* au début des symptômes
3. *Atteinte digestive* : douleur abdominale diffuse, aggravée par les repas, ou ischémie de l'intestin grêle, à l'origine de diarrhée sanglante
4. *Infiltrat pariétal à polynucléaires* : lésions histologiques montrant des polynucléaires dans la paroi des artérioles et des veinules

ARTÉRITE DE TAKAYASU

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1990).*
3 critères nécessaires.
Sensibilité : 90,5 p. 100, spécificité : 97,8 p. 100.

1. *Âge de début avant 40 ans*
2. *Claudication des membres* : apparition et aggravation d'une fatigue et d'un inconfort musculaire d'un ou de plusieurs membres, particulièrement d'un membre supérieur
3. *Diminution d'un pouls huméral* : hypopulsatilité de l'une ou des deux artères humérales
4. *Asymétrie de la tension artérielle supérieure à 10 mmHg*, différence supérieure à 10 mmHg de la tension artérielle systolique entre les deux bras
5. *Souffle artériel des artères sous-clavières ou de l'aorte* : souffle systolique à l'auscultation de l'une ou des deux artères sous-clavières ou de l'aorte abdominale
6. *Artériographie anormale* : sténose ou occlusion de l'aorte, de ses branches primaires ou des grosses artères des membres sur l'artériographie, sans rapport avec un athérome, une dysplasie fibromusculaire ou une autre cause

Les lésions sont en général focales ou segmentaires

VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITÉ (ANGÉITE LEUCOCYTOCLASIQUE)

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1990).*
3 critères nécessaires.
Sensibilité : 71 p. 100, spécificité : 83,9 p. 100.

1. *Âge de début avant 16 ans*
2. *Prise médicamenteuse au début de la maladie* : médicament pris au début des symptômes, pouvant être considéré comme un facteur déclenchant
3. *Purpura infiltré* : rash purpurique, légèrement surélevé, sur une ou plusieurs régions de la peau, ne s'effaçant pas à la vitropression, non lié à une thrombopénie
4. *Rash maculopapuleux* : lésions planes et surélevées, de différentes tailles, sur une ou plusieurs régions de la peau
5. *Biopsie d'une artériole et d'une veinule* : lésions histologiques comprenant des polynucléaires péri- ou extravasculaires

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (WEGENER)

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1990).*
Nombre de critères nécessaires : 2 critères.
Sensibilité : 88,2 p. 100, spécificité : 92 p. 100.

1. *Inflammation nasale ou buccale* : développement d'ulcérations buccales douloureuses ou non, ou d'un mouchage purulent ou sanglant
2. *Radiographie pulmonaire anormale* : nodules, infiltrats pulmonaires fixes ou cavités
3. *Anomalie du sédiment urinaire* : hématurie microscopique ou hématies en rouleaux
4. *Inflammation granulomateuse sur la biopsie* : lésions histologiques montrant une inflammation granulomateuse dans la paroi des artères ou dans une zone péri- ou extravasculaires à proximité d'une artère ou d'une artériole

FIBROMYALGIE

• *Critères de classification proposés par l'ACR (1990).*

Tableau de douleur diffuse : une douleur est considérée comme diffuse si tous les éléments suivants sont présents :

- douleur du côté gauche du corps
- douleur du côté droit du corps
- douleur au-dessus de la taille
- douleur au-dessous de la taille
- une douleur squelettique axiale (colonne cervicale ou paroi antérieure de la colonne dorsale ou lombalgie) doit être présente

Dans cette définition, une douleur de l'épaule ou de la fesse est à considérer comme telle pour chaque côté atteint. Une lombalgie est une douleur du segment inférieur

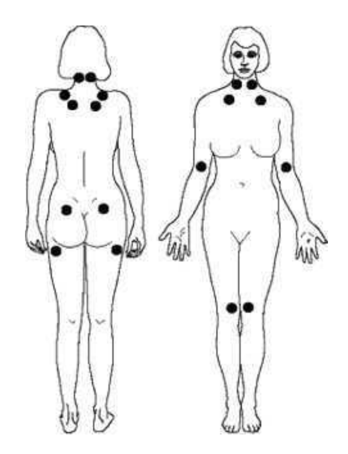
• *Douleur à la palpation digitale de 11 des 18 points sensibles suivants* :

occiput : bilatéral, à l'insertion des muscles sous-occipitaux

- cervical bas : bilatéral, à la partie antérieure des espaces intertransversaux au niveau C5-C7
- trapézien : bilatéral à la partie moyenne du bord supérieur (du muscle)

(suite)

– sus-épineux : bilatéral, à l'insertion au-dessus de l'épine de l'omoplate, près de son bord interne
– 2 côtes bilatérales, à la seconde jonction chondrocostale, juste à côté de la jonction à la surface supérieure
– épicondylien latéral : bilatéral, à 2 cm au-dessous des épicondyles
– fessier : bilatéral, au quadrant supéro-externe de la fesse, au pli fessier antérieur
– trochantérien : bilatéral, en arrière de la saillie du grand trochanter
– genou : bilatéral, vers le coussinet graisseux médian, proche de l'interligne



La palpation digitale doit être faite avec une force approximative de 4 kg. Pour qu'un point douloureux soit considéré comme présent, le sujet doit signaler que cette palpation est douloureuse. Sensible n'est pas considéré comme douloureux.

Pour satisfaire l'objectif de classification, les patients sont tenus, pour avoir une fibromyalgie, d'associer les deux critères. La douleur diffuse doit avoir été présente au moins 3 mois. La présence d'un tableau clinique associé n'exclut pas le diagnostic de fibromyalgie.

Chapitre 114

Scores d'évaluation

Marie-Anne Bouldouyre

ÉTAT DE SANTÉ ANTÉRIEUR

ÉTAT FONCTIONNEL (KNAUS) [7]

Activité et suivi médical dans les six mois précédant l'admission.

- A : santé normale.
- B : limitation modérée, présence d'un traitement chronique.
- C : limitation importante, handicap à l'effort, traitement anticancéreux, hémodialyse.
- D : patient grabataire, restriction majeure, hospitalisation long séjour, visite hebdomadaire d'un médecin, incapacité à 100 p. 100.

ÉCHELLE DE MAC CABE [2]

Le pronostic doit avoir été défini dans les trois mois précédant l'entrée dans le service de réanimation.

- 1 : maladie mortelle = 0.
- 2 : maladie mortelle à 5 ans, insuffisant cardiaque stade III de la NYHA, insuffisant respiratoire sous O_2 à domicile, cancer non métastasé, hypertension portale.
- 3 : maladie mortelle à 1 an, insuffisant cardiaque stade IV de la NYHA, insuffisant respiratoire déjà ventilé, cancer métastasé, décompensation hémorragique de cirrhose.

CLASSIFICATION ASA (AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS) [13]

Classe	Description
1	Patient en bonne santé Par exemple, hernie inguinale chez un patient sans autre affection
2	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction Par exemple, bronchite chronique, HTA modérée
3	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, limitant l'activité sans entraîner d'incapacité Par exemple, angor stable, obésité morbide
4	Patient présentant une atteinte d'une grande fonction, invalidante et mettant en jeu le pronostic vital Par exemple, angor instable, insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance respiratoire
5	Patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures, avec ou sans intervention Par exemple, rupture d'anévrysme de l'aorte avec grand état de choc
U	Si l'intervention est pratiquée en urgence, un U est ajouté à la classe ASA

ÉTAT PHYSIOLOGIQUE

INDICE DE KARNOFSKY [6]

Cet indice permet d'évaluer la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels, d'apprécier le progrès d'un patient après traitement (notamment anticancéreux) et de déterminer la capacité du patient à suivre un traitement.

- 100 p. 100 : normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie.
- 90 p. 100 : capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie.
- 80 p. 100 : capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs.
- 70 p. 100 : capable de se prendre en charge, incapable de mener une activité normale ou de travailler.

- 60 p. 100 : nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses soins personnels.
- 50 p. 100 : nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents.
- 40 p. 100 : handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers.
- 30 p. 100 : sévèrement handicapé, l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente.
- 20 p. 100 : hospitalisation nécessaire, très malade, nécessite un traitement de soutien actif.
- 10 p. 100 : moribond, processus fatal progressant rapidement.

INDEX DE PERFORMANCE DE L'OMS

- 0 : normal.
- 1 : activité réduite, déplacements et travaux faciles possibles.
- 2 : déplacements possibles, travail impossible.
- 3 : autonomie restreinte, alité plus de 50 p. 100 du temps.
- 4 : incapacité totale.

SCORES DE CO-MORBIDITÉS

INDEX DE CHARLSON (SCORE PONDÉRANT LES CO-MORBIDITÉS) [3]

Ajouter les points :	
1 pour	Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque Maladie vasculaire périphérique Maladie cérébrovasculaire Démence Insuffisance respiratoire chronique Maladie systémique Maladie ulcéreuse Maladie hépatique légère Diabète
2	Hémiplégie Insuffisance rénale modérée à sévère Diabète avec atteinte sévère d'un organe

(suite)

Ajouter les points :	
2	N'importe quelle tumeur Leucémie Lymphome
3	Maladie hépatique modérée à sévère
6	Tumeur solide métastatique SIDA

ELIXHAUSER INDEX (SCORE DE CO-MORBIDITÉS SANS PONDÉRATION) [4]

1 point par pathologie sur une liste de 30.

ÉVALUATION NEUROLOGIQUE

ÉCHELLE DE COMA DE GLASGOW [16, 17]

Ouverture des yeux _/4 :	Spontanément : 4 À la parole : 3 À la douleur : 2 Jamais : 1
Réponse motrice _/6 :	Obéit à l'ordre oral : 6 Orientée : 5 Évitement : 4 Décortication (flexion anormale) : 3 Décérébration (extension) : 2 Pas de réponse : 1
Réponse verbale _/5 :	Orientée : 5 Confuse : 4 Inappropriée : 3

(suite)

Réponse verbale (*suite*) _/5 :	Incompréhensible : 2 Aucune : 1

MINIMENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Évaluation globale du fonctionnement cognitif. Version consensuelle du GRECO.

Orientation	**/10**
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. *Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.* *Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?* Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :	
1. En quelle année sommes-nous ?	❏
2. En quelle saison ?	❏
3. En quel mois ?	❏
4. Quel jour du mois ?	❏
5. Quel jour de la semaine ?	❏
Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.	
6. Quel est le nom de l'hôpital ou nous sommes ?	❏
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?	❏
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	❏
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?	❏
10. À quel étage sommes-nous ?	❏
Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée, en lui demandant : « Êtes-vous sûr ? ». Les seules tolérances admises concernent : Item 6 : lorsque le patient vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville (car le nom de l'hôpital peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander : « Dans quel pays est situé ce département ? »	

(suite)

<table>
<tr><th colspan="4">Orientation</th><th>/10</th></tr>
<tr><td colspan="5">Item 8 : si le nom du département et de la région sont identiques (par exemple : Nord), demander alors : « Dans quel pays est situé ce département ? »
Chaque réponse juste vaut 1 point. Si réponse fausse ou s'il n'y a pas de réponse, compter 0. Accorder 10 secondes pour chaque réponse.</td></tr>
<tr><th colspan="4">Apprentissage</th><th>/3</th></tr>
<tr><td colspan="5">Je vais vous dire trois mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.</td></tr>
<tr><td colspan="4">11. Cigare — Citron — Fauteuil</td><td>❏</td></tr>
<tr><td colspan="4">12. Fleur ou Clef ou Tulipe</td><td>❏</td></tr>
<tr><td colspan="4">13. Porte — Ballon — Canard</td><td>❏</td></tr>
<tr><td colspan="5">Répétez les 3 mots.</td></tr>
<tr><td colspan="5">Dire les 3 mots groupés, un par seconde, face au patient en articulant bien. Accorder 20 secondes pour la réponse. Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.
Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, (l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été bien enregistrés.
Maximum : 6 essais.</td></tr>
<tr><th colspan="4">Attention et calcul</th><th>/5</th></tr>
<tr><td colspan="5">Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?</td></tr>
<tr><td>14.</td><td colspan="3">93</td><td>❏</td></tr>
<tr><td>15.</td><td colspan="3">86</td><td>❏</td></tr>
<tr><td>16.</td><td colspan="3">79</td><td>❏</td></tr>
<tr><td>17.</td><td colspan="3">72</td><td>❏</td></tr>
<tr><td>18.</td><td colspan="3">65</td><td>❏</td></tr>
<tr><td colspan="5">Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?
Item 14 à 18 : il faut donner au sujet le maximum de chances, car il s'agit dune épreuve difficile même pour des sujets témoins. Pour cela, on donnera la consigne suivante : « Maintenant, je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100 : combien font 100 – 7 ? »
Si la réponse est incorrecte, on permettra ou patient une seconde réponse en lui demandant : « En êtes-vous sûr ? ». Si la réponse est inexacte, le point n'est pas accordé et l'on poursuit l'épreuve retranchant 7 de ce résultat sans le corriger et ainsi de suite pour les 5 soustractions.</td></tr>
</table>

(suite)

Attention et calcul (*suite*)	**/5**
Pour le mot à épeler à l'envers, noter le nombre de lettres dans l'ordre correct : ce chiffre ne doit pas figurer dons le score global. Accorder 10 secondes par réponse et arrêter l'épreuve à 3 erreurs.	
Rappel	**/3**
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?	
11. Cigare — Citron — Fauteuil	❏
12. Fleur — ou — Clef — ou — Tulipe	❏
13. Porte — Ballon — Canard	❏
Item 11 à 13 : comptez 1 point par réponse correcte. Aucune tolérance n'est admise, puisque l'encodage a été contrôle lors de l'enregistrement.	
Langage	**/8**
Montrer un crayon.	
22. Quel est le nom de cet objet ?	❏
Montrer votre montre	
23. Quel est le nom de cet objet ?	❏
24. *Écoutez bien et répétez après moi : « pas de mais, de si, ni de et ».*	❏
Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer ou sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » :	
25. *Prenez cette feuille de papier avec votre main droite*	❏
26. *Pliez-la en deux*	❏
27. *Et jetez-la par terre*	❏
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet	
28. Faites ce qui est écrit	❏
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant	
29. *Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez mais une phrase entière*	❏
Item 22 : montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise. Item 23 : aucune autre réponse que montre ou montre-bracelet n'est admise.	

(suite)

Langage (*suite*)	**/8**
Item 24 : la phrase doit être prononcée à voix haute, bien distinctement face au patient. Ne compter 1 point que si la répétition est entièrement correcte. Item 25 à 27 : compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : « Faites ce que je vous ai dit » Item 29 : compter 1 point si la phrase comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes. Compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 secondes pour chaque réponse.	
Praxies constructives	**/1**
Tendre ou sujet une feuille de papier et lui demander :	
30. *Voulez-vous recopier ce dessin ?*	❑
Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur deux cotés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.	

SCORES POUR LES CIRRHOSES ET LA PANCRÉATITE AIGUË

SCORE DE CHILD-PUGH (ÉVALUATION D'UNE CIRRHOSE) [14]

Bilirubine totale	1. Bilirubine	< 35 µmol/l :	1 point
	2. Bilirubine	Entre 35 et 50 µmol/l :	2 points
	3. Bilirubine	> 50 µmol/l :	3 points

(suite)

Albumine	1. Albumine	> 35 g/l :	1 point
	2. Albumine	Entre 28 et 35 g/l :	2 points
	3. Albumine	< 28 g/l	3 points
TP	1. TP	> 55 p. 100 :	1 point
	2. TP	Entre 45 et 55 p. 100 :	2 points
	3. TP	< 45 p. 100	3 points
Ascite	1. Absente :		1 point
	2. Ascite modérée :		2 points
	3. Ascite abondante :		3 points
Encéphalopathie	1. Absente :		1 point
	2. Ascite modérée :		2 points
	3. Ascite abondante :		3 points

- Child A : 5 à 6 points.
- Child B : 7 à 9 points.
- Child C : 10 à 15 points.

CRITÈRES DE RANSON (ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ D'UNE PANCRÉATITE AIGUË) [15]

1 point par critère, score = somme des points.

- *À l'admission :*

— âge > 55 ans ;
— leucocytes > 16 000/mm^3 ;
— glycémie > 11 mm/l ;
— LDH > 1,5 N (> 350 UI/l) ;
— ASAT > 6 N (> 250 UI/l).

- *Pendant les 48 premières heures :*

— chute de l'hématocrite > 10 p. 100 ;
— calcémie < 2 mm/l ;
— déficit de base > 4 mEq/l ;
— élévation de l'urée sanguine > 1,8 mm/l ;
— rétention liquidienne > 6 l ;
— PaO_2 < 60 mmHg en AA.

SCORE DE BALTHAZAR (SCORE RADIOLOGIQUE DEVANT UNE PANCRÉATITE AIGUË) [1]

- *Grade A* : pancréas normal (0 point).
- *Grade B* : élargissement diffus ou localisé du pancréas (1 point).
- *Grade C* : pancréas hétérogène associé à une densification de la graisse péripancréatique (2 points).
- *Grade D* : coulée péripancréatique unique (3 points).
- *Grade E* : au moins 2 coulées inflammatoires ou existence de bulles gazeuses dans l'aire pancréatique ou au sein des coulées (4 points).

RÉFÉRENCES DES SCORES DE GRAVITÉ EN RÉANIMATION

- SAPS II ou IGS II [10].
- SAPS III [12].
- APACHE II [8].
- LOD [9].
- SOFA [18].
- MODS [11].
- ODIN [17].

POUR EN SAVOIR PLUS

1. BALTHAZAR EJ, RANSON JH, NAIDICH DP et al. Acute pancreatitis : prognostic value of CT. Radiology, 1985, *136* : 767-772.
2. BION JF, EDLIN SA, RAMSAY G et al. Validation of a prognostic score in critically ill patients undergoing transport. Br Med J (Clin Res Ed), 1985, *291* : 432-434.
3. CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MAC KENZIE CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis, 1987, *40* : 373-383. (Index modifié : http://oto.wustl.edu/clinepi/calc.html).
4. ELIXHAUSER A, STEINER C, HARRIS DR, COFFEY RM. Comorbidity measures for use with administrative data. Med Care, 1998, *36* : 8-27.
5. FAGON JY, CHASTRE J, NOVARA A et al. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection : the ODIN model. Intensive Care Med, 1993, *19* : 137-144.
6. KARNOFSKY DA, ABELMANN WH, CRAVER LF, BURCHENAL JM. The use of the nitrogen mustards in the falliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer, 1948, *1* : 634-656.
7. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP et al. Evaluating outcome from intensive care: a preliminary multihospital comparison. Crit Care Med, 1982, *10* : 491-496.

8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II : a severity of disease classification system. Crit Care Med, 1985, *13* : 818-829.
9. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S et al. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. JAMA, 1996, *276* : 802-810.
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA, 1993, *270* : 2957-2963.
11. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med, 1995, *23*: 1638-1652.
12. Moreno RP Metnitz PG, Almeida E et al. SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2 : development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. Intensive Care Med, 2005, *31* : 1345-1355.
13. Owens WD. ASA physical status classification : a study of consistency of ratings. Anesthesiology, 1978, *49* : 239-243.
14. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. J Surg, 1973, *60* : 646-649.
15. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet, 1974, *139* : 69-81.
16. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, 1974, *2* : 81-84.
17. Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B. Adding up the Glasgow coma score. Acta Neurochir Suppl, 1979, *28* : 13-16.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med, 1996, *22* : 707-710.

Chapitre 115

Antipaludéens de synthèse : surveillance ophtalmologique

Astrid Quéant, Mikael Guedj
et Dominique Monnet

La toxicité rétinienne de la chloroquine (Nivaquine®, Savarine®, Nopalu®) et de son analogue l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est connue depuis plus de trente ans. Elle est particulièrement grave avec une atteinte maculaire, irréversible, et peut continuer à évoluer à l'arrêt du traitement. Le risque d'atteinte rétinienne augmente après plusieurs années d'exposition (dose cumulée). Le but du dépistage est de détecter une atteinte à un stade infraclinique à l'aide de tests sensibles et objectifs. Le champ visuel des 10° centraux (CV 10.2) doit être couplé à au moins un autre examen sensible et objectif : soit l'électrorétinogramme multifocal (ERG mf), soit un examen en OCT de dernière génération (*spectral domain optical coherence tomography* [SD-OCT]), soit l'autofluorescence rétinienne (AF). Un examen ophtalmologique est requis au début du traitement à la recherche de facteurs de risque de toxicité précoce et/ou d'éléments pouvant modifier la détection d'une maculopathie, puis de façon annuelle à partir de la 5e année de traitement. Le risque de toxicité passerait en effet de 0,68 p. 100 avant la 5e année à plus de 1 p. 100 à partir de la 5e année.

Des mises à jour sur les critères d'évaluation du risque de toxicité et du rythme de surveillance ont été récemment publiées (American Academy of Ophthalmology, 2011). Le patient doit être informé du risque de toxicité, qui augmente de façon proportionnelle au temps d'exposition au traitement et de la nécessité d'un suivi ophtalmologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de la toxicité des antipaludéens de synthèse ne sont pas connus. Elle semble être liée aux effets à long terme de la modification du métabolisme des cellules rétiniennes par liaison de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine à la mélanine, mais la disposition anatomique caractéristique en « œil de bœuf » (anneau de dépigmentation rétinienne maculaire respectant un îlot central fovéolaire), visible au fond d'œil dans les stades avancés, est mal expliquée. La localisation maculaire de l'atteinte suggère un rôle possible de l'absorption de la lumière ou du métabolisme des cônes.

Le caractère cumulatif de la toxicité et la potentielle progression des lésions après l'arrêt du traitement sont également mal expliqués. Ils pourraient êtres liés à un effet réservoir de la molécule et/ou à une clairance prolongée (plusieurs mois) et/ou à une persistance des phénomènes de détérioration des cellules atteintes.

FACTEURS DE RISQUE ET ÉLÉMENTS À PRENDRE EN COMPTE DANS LE SUIVI

Facteurs de risque de toxicité

- Durée d'exposition supérieure à 5 ans.
- Dose cumulée supérieure à 1 000 g (chloroquine supérieure à 460 g).
- Dose quotidienne supérieure à 400 mg/j (6,5 mg/kg) (chloroquine supérieure à 250 mg/j [3 mg/kg]).
- Âge.
- Insuffisance rénale et/ou hépatique.
- Rétinopathie/maculopathie.

Le début du suivi annuel est préconisé après 5 ans de traitement, période après laquelle le risque de toxicité augmente sensiblement. La dose cumulée semble plus importante à considérer que la dose quotidienne rapportée au poids.

SUIVI OPHTALMOLOGIQUE ET EXAMENS PRÉCONISÉS EN PRATIQUE

Un examen ophtalmologique initial est nécessaire pour évaluer la performance fonctionnelle visuelle et dépister d'éventuelles atteintes préexistantes. Il doit comprendre une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), un examen en lampe à fente (LAF) à la recherche d'une *cornea verticillata* (témoin d'une imprégnation intracornéenne de la molécule) et d'une cataracte, et du fond d'œil (FO) pour dépister une atteinte maculaire (drüsens, dépôts pigmentés…) qui peut changer l'interprétation des examens ultérieurs de dépistage et éventuellement contre-indiquer le traitement par antipaludéens de synthèse. L'examen du fond d'œil ne doit pas être considéré comme un moyen de dépistage, la maculopathie en « œil de bœuf » n'apparaissant qu'à des stades tardifs.

CHAMP VISUEL

L'examen automatisé du champ visuel des 10° centraux (CV 10.2) permet de dépister avec précision des altérations de la sensibilité rétinienne et intègre des paramètres de fiabilité de l'examen. Le champ visuel doit être répété rapidement en cas d'anomalies centrales ou parafovéolaires afin de vérifier leur reproductibilité. En effet, ces anomalies sont peu spécifiques, en particulier aux stades précoces de maculopathie, et peuvent être parfois liées à des fluctuations secondaires à divers facteurs (cataracte, fatigue, trouble de la réfraction, effet d'apprentissage…). La confirmation d'une anomalie doit être corroborée avec le résultat des autres examens objectifs de dépistage.

TESTS OBJECTIFS DE DÉPISTAGE

Il n'existe pas de combinaison optimale des examens de dépistage. Certains ne sont disponibles que dans certains centres ophtalmologiques spécialisés et les recommandations font état de l'utilisation d'au moins l'un d'entre eux, associé au champ visuel (Tableau 115-I).

La *tomographie en cohérence optique* (OCT) *spectral domain*, de dernière génération, est désormais facilement accessible et rapidement réalisable. Elle montre en coupe les différentes couches rétiniennes maculaires et permet d'étudier l'intégrité de la ligne de jonction entre segments internes et segments externes des photorécepteurs, dont l'épaisseur et l'intégrité sont modifiés en parafovéolaire en cas d'at-

Tableau 115-I **Examens de dépistage.**

	Subjectifs		**Objectifs (anomalies détectées plus précocement)**
Recommandés	Examen LAF + FO	MAVC Cornée Rétinopathie/maculopathie	ERG multifocal
			OCT *spectral domain*
	Champs visuel automatisé des 10° centraux		Autofluorescence du fond de l'œil
Non recommandés	Rétinophotos		OCT *time domain*
	Angiographie à la fluorescéine		ERG global
			Vision des couleurs
	Grille d'Amsler		Électro-oculogramme

teinte toxique. Ces changements sont plus difficilement appréciés avec les OCT *time domain* d'ancienne génération, de moins bonne résolution, qui ne sont pas recommandés pour le suivi.

L'*autofluorescence* (AF) rétinienne peut montrer des atteintes fines de l'épithélium pigmenté rétinien, sous forme d'hypo- et/ou hyper-autofluorescences. Cet examen est très rapide et non invasif (il ne nécessite pas d'injection intraveineuse, contrairement à l'angiographie à la fluorescéine). Il peut, sur certains dispositifs, être couplé à l'OCT ou aux rétinographies.

L'*électrorétinogramme multifocal* (ERGmf) permet de déceler objectivement et de cartographier une dépression paracentrale aux stades précoces de maculopathie toxique.

Les examens de la vision des couleurs, la recherche de métamorphopsies par la grille d'Amsler, l'ERG global ou l'électro-oculogramme (EOG) ne sont plus requis et même contre-indiqués pour le suivi, car pouvant donner des résultats faussement rassurants (*voir* Tableau 115-I).



FRÉQUENCE DES EXAMENS : RECOMMANDATIONS

À chaque évaluation, il est recommandé de réaliser un champ visuel des 10° centraux, associé à l'un des examens objectifs (ERGmf, OCT SD ou AF).

• En cas d'apparition d'une *anomalie sur le champ visuel*, il est nécessaire de répéter ce test. En cas de confirmation d'une anomalie, plusieurs tests objectifs doivent être associés.

• En cas d'*atteinte débutante « possible »*, l'arrêt du traitement doit être discuté (estimation du bénéfice/risque du traitement avec médecin interniste) et un suivi rapproché (entre 3 à 6 mois) est préconisé, à la recherche d'une confirmation ou infirmation de la toxicité.

• Si l'atteinte est « *probable* » ou *évidente*, le traitement doit être arrêté immédiatement. Le suivi doit être rapproché (tous les 3 mois) et le patient doit être informé du risque de cécité permanente. Les contrôles ophtalmologiques sont ensuite annuels jusqu'à stabilité des lésions.

Liste des principales abréviations

AA	Acide aminé
AAM	Auto-anticorps associés aux myopathies auto-immunes
AAN	Anticorps antinucléaires
AAP	Agents antiplaquettaires
ABVD	Doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
Ac	Anticorps
AC/FA	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
ACC	Anticoagulants circulants
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ACL	Anticorps anticardiolipine
ACR	American College of Rheumatology
ACVBP	Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone
ADA	Adénosine désaminase
ADH	Hormone antidiurétique
ADP	Adénosine diphosphate
Ag HBs	Antigène HBs
Ag P24	Antigène P24
AHLAI	Anémie hémolytique auto-immune
AID	*Activation induced cytidine deaminase* (cytidine désaminase inductible par l'activation)
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
AK2	Adénylate kinase 2
AL	*Amyloid light chain*
ALA	Aminolévulinique
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-CCP	*Anticyclic citrullinated peptide*
Anti-MPO	Antimyéloperoxydase
APL	Antiphospholipides
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ARM	Angio-IRM
ARN	*Acute retinal necrosis* (nécrose rétinienne aiguë)
ASAT	Aspartate aminotransférase

ASCA	Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiæ*
ASLO	Anticorps antistreptolysine
ASP	Abdomen sans préparation
AT	Antithrombine
ATS	Antithyroïdiens de synthèse
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antivitamine K
BAFF-R	*B-Cell activating factor of the tumor necrosis factor family receptor*
BAT	Biopsie d'artère temporale
BAV	Bloc auriculoventriculaire
BAVc	Bloc auriculoventriculaire congénital
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BCR	Récepteur des cellules B
BGSA	Biopsie des glandes salivaires accessoires
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BK	Bradykinine
BNP	Peptide natriurétique de type B
BOM	Biopsie ostéomédullaire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BTK	*Bruton tyrosine kinase*
BU	Bandelette urinaire
BUT	*Break-up time*
BVAS	*Birmingham vasculitis activity score*
C3G	Céphalosporine de 3e génération
CA	*Carbohydrate antigen*
CADASIL	*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*
CAPS	Syndrome catastrophique des antiphospholipides
CBP	Cirrhose biliaire primitive
CD	Cluster de différenciation
CD40L	Ligand de CD40
CDAI	*Crohn's disease activity index*
CE	Cellule endothéliale
CEREMAST	Centre national de référence des mastocytoses
CFHR1	*Complement factor H related protein 1*
CFU-C	*Colony-forming unit culture*
CFU-GM	*Colony-forming unit-granulocyte macrophage*
CH	Coproporphyrie héréditaire
CHOP	Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone
CIC	Complexe immun circulant
CINCA	*Familial cold auto-inflammatory syndrome*
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CK	Créatine kinase

CL	Colite lymphocytaire
CM	Colite microscopique
CMF	Choroïdite multifocale
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMT	Cécité monoculaire transitoire
CMT	Maladie de Charcot-Marie-Tooth
CMV	Cytomégalovirus
CP	Concentré plaquettaire
CPA	Concentré de plaquettes d'aphérèse
CPK	Créatine phosphokinase
CPRE	Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CRG	Concentré de globules rouges
CRP	Protéine C réactive
CRS	Crise rénale sclérodermique
CSH	Cellule souche hématopoïétique
CSP	Cellule souche périphérique
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CTGF	*Connective tissue growth factor*
CTH	Céramide trihexoside
CVF	Capacité vitale forcée
CVS	Cathétérisme veineux surrénalien
DAD	Dommage alvéolaire diffus
DCB	Dégénérescence corticobasale
DECP	Dexaméthane, étoposide, cyclophosphamide
DEI.Tak	*Disease extent index for Takayasu's arteritis*
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DH	Dermatite herpétiforme
DHAP	Dihydroxyacétone phosphate
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIP	Déficit immunitaire primitif
DL_{CO}	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DM	Dermatomyosite
DMO	Densité minérale osseuse
DNA-PKcs	*DNA-protein kinase catalytic subunit*
DOC	Désoxycorticostérone
DRESS	*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
dRVVT	*Dilute Russell's viper venom time*
dTP	Diphtérie-tétanos-polio
dTPaC	Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECBC	Examen cytobactériologique des crachats
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme

ECLAM	*European consensus lupus activity measurement*
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle
ECP	*Eosinophil cationic protein*
ECT	Extrait de cellules thymiques
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EEG	Électro-encéphalographie
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Endocardite infectieuse
EMG	Électromyogramme
EP	Embolie pulmonaire
EPO	Érythropoïétine
EPP	Électrophorèse des protéines
ETO	Échographie transœsophagienne
ETT	Échographie transthoracique
EVA	Échelle visuelle analogique
FA	Fibrillation atriale
FAD	Flavine-adénine-dinucléotide
FAN	Facteur antinucléaire
FBR	Facteur biologique de risque
Fc	Fragment cristallisable
FCS	Fausse couche spontanée
FCU	*Familial cold urticaria*
FFS	*Five factor score*
FISH	Hybridation de fluorescence in situ
FMF	Fièvre méditerranéenne familiale
FO	Fond d'œil
FOXN1	*Forkhead box protein N1*
FRO	Forme réactive de l'oxygène
FUO	*Fever of unknown origin* (fièvre prolongée inexpliquée)
GB	Globules blancs
G-CSF	*Granulocyte colony-stimulating factor*
GDS	*Geriatric depression scale*
GEM	Glomérulonéphrite extramembraneuse
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GM	Gammapathie monoclonale
GN	Glomérulonéphrite
GNA	Glomérulonéphrite aiguë
GNEC	Glomérulonéphrite extracapillaire
GNMP	Glomérulonéphrite membranoproliférative
GNRP	Glomérulonéphrite rapidement progressive
GPA	Granulomatose avec polyangéite
β_2-GPI	β_2-Glycoprotéine I
GSC	Granulomatose septique chronique

γ-GT	γ-Glutamyltransférase
GvH	*Graft versus host*
HAI	Hépatite auto-immune
HAP	Hyperaldostéronisme primaire
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
β-hCG	Gonadotrophine chorionique humaine β
HE	Hyperéosinophilie sanguine
HEC	Histiocytose d'Erdheim-Chester
HELLP	*Hemolysis elevated liver, low platelets*
HEp-2	Cellules de carcinome laryngé humain
HHV	Herpèsvirus humain
HIC	Hémorragie intracrânienne
HL	Histiocytose de Langerhans
HLA	*Human leucocyte antigen*
HLH	Hémi-anopsie latérale homonyme
HNF	Héparine non fractionnée
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HPV	Papillomavirus humain
HSF	Hyalinose segmentaire et focale
HSRD	Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman
HSV	Virus herpès simplex
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
ICOS	*Inductible costimulator*
IDM	Infarctus du myocarde
IDR	Intradermoréaction
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
IMC	Indice de masse corporelle
IMWG	*International myeloma working group*
INR	*International normalized ratio*
IPI	Index pronostique international
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRT	Insuffisance rénale terminale
ISA	Insuffisance surrénalienne aiguë
ISN	*International Society of Nephrology*
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IST	Infection sexuellement transmissible
ITAS	*Indian Takayasu activity score*
ITG	Interruption thérapeutique de grossesse
ITK	Inhibiteur des tyrosines kinases
IVG	Interruption volontaire de grossesse
Jak	*Janus associated kinase*

KCS	Kératoconjonctivite sèche
LA	Anticoagulant circulant de type lupus
LADA	*Latent auto-immune diabetes in the adult*
LAID	Lymphadénopathie angio-immunoblastique
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LB	Lymphocyte B
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LCR	Liquide céphalorachidien
LDH	Lacticodéshydrogénase
LDH	Lipoprotéine de haute densité
LES	Lupus érythémateux systémique
LGL	*Large granular lymphocyte*
LGV	Lymphogranulomatose vénérienne
LIP	Pneumopathie interstitielle lymphoïde
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélo-monocytaire chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
LT	Lymphocyte T
MAG	*Myelin associated glycoprotein*
MAG_4	Maladie associée aux IgG_4
MAGIC	*Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*
MAI	Myopathie auto-immune
MB	Maladie de Behçet
MBG	Membrane basale glomérulaire
MBP	*Major basic protein*
MC	Maladie cœliaque
MC	Maladie de Crohn
MC	Mastocytose cutanée
MC	Myosite de chevauchement
MCP	*Membrane cofactor protein*
MDRD (formule)	*Modification of the diet in renal disease*
MELAS	*Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*
MGUS	*Monoclonal gammapathy of unknown significance* (gammapathie monoclonale de signification indéterminée)
MH	Maladie de Horton
MI	Myosite à inclusions
MIBG	Méta-iodo-benzyl-guanidine
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MINI	Maladie inflammatoire non infectieuse
MKF	Maladie de Kikuchi-Fujimoto
MKV	Mévalonate kinase

MM	Mononeuropathie multifocale
MMF	Mycophénolate mofétil
MMS	*Minimental status*
MNAI	Myopathie nécrosante auto-immune
MNI	Mononucléose infectieuse
MO	Microscopie optique
MODY	*Maturity onset diabetes of the young*
MOPP	Méchlorothamine, oncovin, procarbazine, prednisolone
MPCS	Mélange de concentrés de plaquettes standard
MPI	Maladie de Parkinson idiopathique
MPO	Myéloperoxydase
MRC	Maladie rénale chronique
MS	Mastocytose systémique
MSA	Atrophie multisystématisée
MSA	Maladie de Still de l'adulte
MT	Maladie de Takayasu
MTX	Méthotrexate
MVO	Maladie veino-occlusive
MVTE	Maladie veineuse thrombo-embolique
NADPH	Nicotinamide-adénine-dinucléotide phosphate
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
NFS	Numération-formule sanguine
NHEJ	*Non-homologous end-joining*
NIHSS	*NIH stroke score*
NK	*Natural killer*
NLGM	Néphropathie à lésions glomérulaires minimes
NOIAA	Névrite optique ischémique antérieure aiguë
NOMID	*Neonatal onset multisystemic inflammatory disease*
NP	Neuropathie périphérique
NSE	Énolase neurone-spécifique
NSIP	Pneumopathie interstitielle non spécifique
NYHA	New York Heart Association
OAF	*Osteoclast activating factor*
OAN	Œdème angioneurotique
OAP	Œdème aigu du poumon
OCT	*Optical coherence tomography*
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds-ratio
ORAI-1	*Calcium release-activated calcium channel protein 1*
PA	Pression artérielle
PACI	Polyneuropathie axonale chronique idiopathique
PAI	Pancréatite auto-immune
PAI	Porphyrie aiguë intermittente
PAL	Phosphatase alcaline
PAN	Périartérite noueuse

PAP	Pression artérielle pulmonaire
PBG	Porphobilinogène
PBP	*Plasminogen binding protein*
PC	Protéine C
PCA	Polychondrite atrophiante
PCA	Protéine C activée
PCI	Produit de contraste iodé
PCR	*Polymerase chain reaction*
PCT	Porphyrie cutanée tardive
PFC	Plasmas frais congelé
PGL	Paragangliome
PH	Phéochromocytome
PIC	Choroïdite ponctuée interne
PID	Pneumopathie infiltrante diffuse
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PL	Phospholipide
PL	Ponction lombaire
PM	Polymyosite
PNE	Polynucléaire éosinophile
PNN	Polynucléaire neutrophile
PNP	Purine nucléoside phosphorylase
PO	Pneumopathie organisée
POEMS	Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, composant monoclonal (*M component*)
PORN	Nécrose rétinienne virale externe progressive
PPR	Pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PS	*Performance status*
PS	Protéine S
PSA	Antigène prostatique spécifique
PSL	Produit sanguin labile
PSL	Protéine S libre
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
PTH	Parathormone
PTHrP	*PTH-related peptide*
PTI	Pseudo-tumeur inflammatoire
PTI	Purpura thrombopénique idiopathique
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
PTU	Propylthiouracile
PV	Porphyrie variegata
PXE	Pseudo-xanthome élastique
RACh	Récepteur de l'acétylcholine
RAG	*Recombination activating gene*
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières

RBP	*Retinol-binding protein*
RCH	Rectocolite hémorragique
RCIU	Retard de croissance in utero
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RNP	Ribonucléoprotéine
ROT	Réflexe ostéotendineux
RPS	Renal Pathology Society
RSG	Régime sans gluten
RTU	Recommandations transitoires d'utilisation
SA	Semaine d'aménorrhée
SAI	Surdité auto-immune
SALH	Syndrome d'activation lymphohistiocytaire
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SAMA	Syndrome d'activation mastocytaire
SAP	*Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM)-associated protein*
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SAS	Syndrome des antisynthétases
SCA	Syndrome coronarien aigu
ScS	Sclérodermie systémique
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
SEP	Sclérose en plaques
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SGS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SHARP	Syndrome de Sharp
SHE	Syndrome hyperéosinophilique
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
SLAM	*Systemic lupus activity measure*
SLEDAI	*Systemic lupus erythematosus disease activity index*
SLICC	*Systemic lupus collaborating clinics*
SN	Syndrome néphrotique
SNC	Système nerveux central
SNM	Surdose non mortelle
SPA	Spondylarthrite ankylosante
SRA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SRAS	Syndrome respiratoire aigu sévère
SRI	*SLE response index*
SRP	*Signal recognition particule*
SS-A	*Sicca syndrome A*
SS-B	*Sicca syndrome B*
STAT1	*Signal transducer and activator of transcription 1*
STIM1	Molécule d'interaction stromale 1
STX	Toxine Shiga
TA	Tension artérielle

TACI	*Transmembrane activator and CAML interactor*
TAP	Transporteur associé à l'apprêtement de l'antigène
TBG	*Thyroxin-binding protein*
TBI	*Total body irradiation*
TCA	Temps de céphaline activée
TCR	Récepteur des cellules T
TDM	Tomodensitométrie
TE	Thrombocytémie essentielle
TEP	Tomographie par émission de positons
TFGI	Troubles fonctionnels gastro-intestinaux
Tg	Thyroglobuline
TGF	*Transforming growth factor*
TIAC	Toxi-infection alimentaire collective
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TMEP	*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*
TNF	*Tumor necrosis factor*
TP	Taux de prothrombine
TPHA	*Treponema pallidum hemagglutination assay*
TPMT	Thiopurine S-méthyltransférase
TPO	Thyroperoxydase
TRAPS	*TNF receptor-associated periodic syndrome*
TS	Temps de saignement
TSH	Thyréostimuline
TTP	Triphosphate de thiamine
TV	Toucher vaginal
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse superficielle
UD	Ulcère digital
UIP	*Usual interstitial pneumonia* (pneumopathie interstitielle usuelle)
UNV	Unité neurovasculaire
VADS	Voie aérodigestive supérieure
VDRL	*Venereal disease laboratory disease*
VEGF	*Vascular endothelial growth factor*
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VS	Vitesse de sédimentation
VZV	Virus varicelle-zona
XIAp	*X-Linked inhibitor of apoptosis*
ZAP	Protéine associée à la chaîne zêta

INDEX

Les chiffres en gras renvoient aux pages où le sujet est principalement traité.

D

E

H

I

J

K

L

M

P

Q

R

S

T

U

V

Photocomposition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq
Achevé d'imprimer en Italie sur les presses de L.E.G.O.
Dépôt légal : décembre 2013

Le livre de l'interne

Guide indispensable de tout interne, cette nouvelle édition, actualisée et augmentée, constitue une source exceptionnelle d'informations complètes et précises sur la pratique de la médecine interne :

- les **conduites à tenir** : couvrant toutes les situations cliniques auxquelles un interne doit faire face : fièvre, adénopathie, neuropathie périphérique, lymphopénie, AVC en phase aiguë, etc. ;
- les **pathologies observées en médecine interne** : maladies auto-immunes, vascularites, autres maladies systémiques telles que l'amylose, les déficits immunitaires primitifs de l'adulte, les maladies auto-inflammatoires, etc. ;
- la **pathologie médicale systémique** à laquelle un interne peut être confronté : maladies infectieuses, cardiaques, hématologiques, neurologiques, métaboliques, cancers ainsi que les problèmes psychiatriques ;
- les **thérapeutiques** en médecine interne : corticothérapie, anticorps monoclonaux, immunosuppresseurs, antagonistes des cytokines, etc. ;
- les **scores, paramètres, critères diagnostiques** et de **classification**.

Réunissant cent vingt spécialistes reconnus pour leur expérience et leur expertise, enrichie de tableaux, de schémas, d'algorithmes et d'un index détaillé, cette deuxième édition expose clairement les symptômes, les syndromes, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des affections prises en charge en médecine interne.

Loïc Guillevin est Professeur des Universités, Praticien hospitalier, service de Médecine interne, hôpital Cochin, Paris.

www.editions.lavoisier.fr



978-2-257-20503-2